

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/089920 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 265/36.
C07F 9/6533, 15/00, B01J 31/24, C07B 53/00

(74) Anwalt: MAUÉ, Paul, Georg; Solvias AG, Patents,
WKL-402.3.04/Klybeckstrasse 191, CH-4002 Basel
(CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/050439

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. April 2004 (05.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
0624/03 7. April 2003 (07.04.2003) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): Solvias AG [CH/CH]; Klybeckstrasse 191, CH-4057
Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PUGIN, Benoît
[CH/CH]; Wasserhausweg 16, CH-4142 München-
stein (CH). MARTIN, Pierre [CH/CH]; Meisenweg
38, CH-4310 Rheinfelden (CH). MÜLLER, Markus
[CH/CH]; Wasserwerkstrasse 16, CH-4332 Stein (CH).
NAUD, Frédéric [FR/FR]; 8, rue l'Etoile, F-68330
Huningue (FR). SPINDLER, Felix [CH/CH]; Dulliker-
strasse 15, CH-4656 Starrkirch-Wil (CH). THOMMEN,
Marc [CH/CH]; Oberdorfstrasse 77, CH-4412 Nuglar
(CH). MELONE, Gianpietro [IT/CH]; Föhrenstrasse
10, CH-4313 Möhlin (CH). KESSELGRUBER, Martin
[AT/CH]; Kugelilostrasse 44, CH-8050 Zürich (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

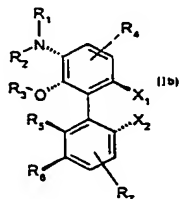
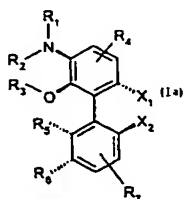
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Rechenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AMINE-SUBSTITUTED DIPHENYLDIPHOSPHINES

(54) Bezeichnung: AMIN-SUBSTITUIERTE DIPHENYLDIPHOSPHINE



(57) Abstract: The invention relates to the 1,1'-diphenyl-2,2'-diphosphines of formulae (Ia), (Ib), having at least one amine substituent in para position to the phosphine group. These novel compounds are ligands for metal complexes that are catalysts for asymmetric addition reactions of prochiral organic compounds and whose catalytic properties can be adjusted in a substrate-specific manner via the substitution of the amino group.

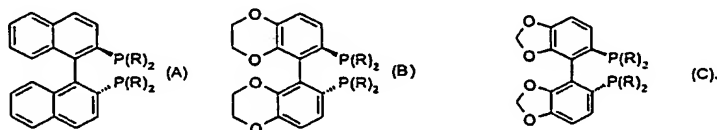
(57) Zusammenfassung: 1,1'-Diphenyl-2,2'-diphosphine mit wenigstens einem
Aminsubstituenten in Parastellung zur Phosphingruppe mit den Formeln sind Liganden für Metallkomplexe, die als Katalysatoren
für asymmetrische Anlagerungsreaktionen von prochiralen organischen Verbindungen dienen, und deren katalytischen
Eigenschaften durch die Substitution der Amingruppe spezifisch auf Substrate eingestellt werden können.

WO 2004/089920 A2

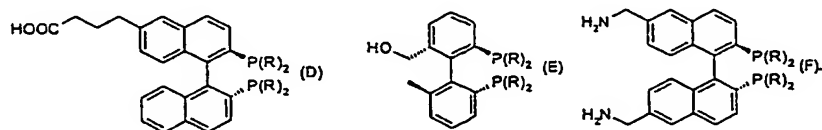
Amin-substituierte Diphenyldiphosphine

Die vorliegende Erfindung betrifft Diphenyldiphosphine mit wenigstens einem Aminsubstituenten in Parastellung zur Phosphingruppe, Verfahren zu deren Herstellung, Zwischenprodukte, Metallkomplexe mit diesen Diphosphinen als Katalysatoren für enantioselektive Synthesen, und die Verwendung der Metallkomplexe für enantioselektive Synthesen.

Chirale Biaryl-1,1'-diphosphine sind eine wichtige Klasse von Liganden für Metallkomplexe als Katalysatoren für enantioselektive Synthesen. Besonders bewährt haben sich Ruthenium- und Rhodiumkomplexe für die enantioselektiven Hydrierung und Rhodiumkomplexe für enantioselektive Isomerisierungen. Einige Beispiele für bekannte chirale Biaryl-1,1'-diphosphine als Liganden in Metallkomplexen sind BINAP (siehe S. Akutagawa, *Applied Catal. A: General* 128 (1995) 171) gemäss Formel (A), BisbenzodioxanPhos (C.-C. Pai, Y.-M. Li, Z.-Y. Zhou, A.S.C. Chan, *Tetrahedron Lett.*, 43 (2002) 2789) gemäss Formel (B), und Diphosphine der Formel (C), beschrieben in EP-A-0 850 945:



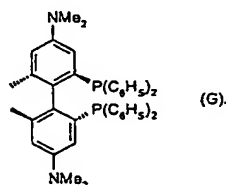
Genannt seien weiterhin die nachfolgenden Beispiele für funktionalisierte Biaryldiphosphin-Liganden der Formeln (D), (E) und (F); siehe D. J. Bayston, J. L. Fraser, M. R. Ashton, A. D. Baxter, E. C. Polywka, E. Moses, *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 3137 zu Formel (D); EP-A-1 002 801 zu Formel (E); R. ter Halle, B. Colasson, E. Schulz, M. Spagnol, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 643 zu Formel (F):



Liganden dieser Art können mit Hilfe der funktionellen Gruppen $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$ oder $-\text{NH}_2$ leicht an einen Träger kovalent gebunden oder an einem Träger absorbiert werden, was die Abtrennbarkeit erleichtert und eine Wiederverwendung ermöglicht. Ein Nachteil der bisher in der Literatur beschriebenen Liganden ist aber, dass sie nur über die Wahl der am Phosphor gebundenen Reste in Bezug auf ihre katalytischen Eigenschaften zu beeinflussen sind.

Obwohl somit schon ein relativ breites Spektrum an Liganden des Typs der Biaryl-diphosphine bekannt sind, besteht immer noch ein Bedürfnis für Verbesserungen im Bezug auf Synthese, katalytische Eigenschaften (Aktivität, Produktivität, Enantioselektivität), Möglichkeit zur Feinabstimmung bestimmter Basisstrukturen durch Variation der Reste an der Basisstruktur („tuning“) oder Handhabbarkeit („handling“). Da es beim heutigen Wissensstand ohne Experiment nicht voraussagbar ist, welcher Ligand für ein vorgegebenes Substrat die besten Resultate liefern wird, ist es für die Praxis interessant, eine möglichst breite Palette verschiedener Liganden zur Verfügung zu haben, um experimentell optimale Liganden für ein bestimmtes Substrat zu ermitteln.

Chirale Biphenyldiphosphine mit direkt an die Benzolringe gebundenen Aminogruppen sind bislang nur wenige bekannt geworden, da sie synthetisch schwer zugänglich sind. Ausserdem werden anilinische Verbindungen als instabil angesehen, da sie oxidativ zersetzbar sind, was sowohl bei Zwischenprodukten zur Synthese als auch beim amino-substituierten Biphenyldiphosphin als störend angesehen wird. Ihre katalytischen Eigenschaften sind auch noch nicht untersucht worden. Die einzige bekannte Verbindung, welche bisher hergestellt wurde, (R. Schmid, M. Cereghetti, B. Heiser, P. Schönholzer, H.J. Hansen, *Helv. Chim. Acta*, 71 (1988) 897) ist folgender Ligand der Formel (G)



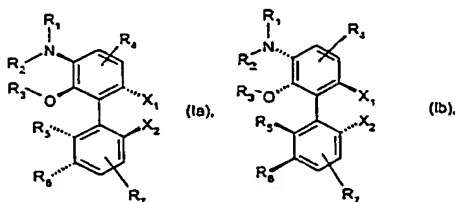
Mit der in den Metastellungen gebundenen Dimethylamingruppe können jedoch die elektronischen Eigenschaften der sich im katalytischen Zentrum der Metallkomplexe befindenden Phosphingruppen nur geringfügig beeinflusst werden. Es ist äusserst wünschenswert, mit Aminogruppen substituierte Biphenyldiphosphine als Liganden zur Verfügung zu haben, bei

denen die elektronischen Eigenschaften an den Phosphoratomen und damit die katalytischen Eigenschaften der Metallkomplexe, zum Beispiel durch Substitution der N-Atome oder durch Salzbildung, gezielt beeinflusst werden können.

Es ist aus obigen Gründen aber nicht vorhersehbar, ob Diphenyldiphosphine mit einer Aminogruppe in Parastellung zum Phosphin herstellbar und als Liganden in Metallkomplexen ausreichend stabil sind, um in katalytischen Reaktionen verwendet werden zu können.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass Biaryl-Diphosphin Liganden mit wenigstens einer Aminogruppe in Parastellung zur Phosphingruppe herstellbar und ausreichend stabil sind, um in der Katalyse verwendet werden zu können. Ausserdem wurde gefunden, dass mit Hilfe der Aminogruppe die elektronischen Eigenschaften der Liganden, z.B. durch Salzbildung oder durch Variation der Substituenten am Stickstoffatom, einfach verändert und für bestimmte Substrate optimiert werden können.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formeln Ia und Ib,



worin

X_1 und X_2 unabhängig voneinander Sekundärdiphosphino darstellen;

R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl, C_6 - C_{10} -Aryl oder C_7 - C_{11} -Aralkyl bedeuten, oder

R_1 und R_2 zusammen C_4 - C_8 -Alkylen, 3-Oxa-pentyl-1,5-en, $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2$ oder $-(CH_2)_2-N(C_1-C_4Alkyl)-(CH_2)_2$ sind,

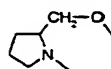
R_3 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl, C_6 - C_{10} -Aryl oder C_7 - C_{11} -Aralkyl bedeuten, oder

R_1 die zuvor angegebene Bedeutung hat und R_2 und R_3 zusammen für C_2 - C_8 -Alkyliden, C_4 - C_8 -Cycloalkyliden, C_1 - C_4 -Alkylen, C_2 - C_8 -Alk-1,2-enyl, $-C(O)-$ oder eine Gruppe der Formel



stehen, oder

R_1R_2N und R_3O zusammen die Gruppe der Formel



bedeuten, oder

R_1 , R_3 , oder R_1 und R_3 zusammen für eine Schutzgruppe stehen und R_2 die zuvor angegebenen Bedeutungen hat,

R_4 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, F, Cl oder Trifluormethyl stehen,

R_5 Wasserstoff, R_4 oder die Gruppe R_3O - bedeutet, wobei Gruppen R_3O - in den beiden Ringen gleich oder verschieden sein können,

R_6 Wasserstoff, R_7 oder die Gruppe R_1R_2N - bedeutet, wobei Gruppen R_1R_2N - in den beiden Ringen gleich oder verschieden sein können,

R_5 und R_6 zusammen für Trimethylen, Tetramethylen, oder $-CH=CH-CH=CH-$ stehen, und

R_{11} C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl, C_6 - C_{10} -Aryl oder C_7 - C_{11} -Aralkyl bedeutet,

wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_7 unsubstituiert sind oder mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, OH, F, Cl, Br, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Hydroxyalkyl, $-COOH$, $-SO_3H$, $-C(O)O$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $-SO_3$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $-C(O)-NH_2$, $-CONHC_1$ - C_4 -Alkyl, $-CON(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, $-SO_3-NH_2$, $-SO_2-NHC_1$ - C_4 -Alkyl, $-SO_3-N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, $-O_2C-R_8$, $-O_3S-R_8$, $-NH-(O)C-R_8$, $-NH-O_3S-R_8$, $-NH_2$, $-NHR_9$ oder $-NR_9R_{10}$ substituiert sind, worin R_8 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl, C_6 - C_{10} -Aryl oder C_7 - C_{11} -Aralkyl bedeutet, und R_9 und R_{10} unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl oder R_9 und R_{10} zusammen Tetramethylen, Penta-methylen, 3-Oxa-1,5-pentan oder $-(CH_2)_2N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $-(CH_2)_2$ darstellen.

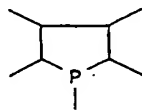
Eine Gruppe bevorzugter Substituenten ist C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, F, Trifluormethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, $-COOH$, $-SO_3H$, $-C(O)O$ -Methyl oder -ethyl, $-SO_3$ -Methyl oder -ethyl, $-C(O)-NH_2$, $-CONHC_1$ - C_4 -Alkyl, $-CON(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, $-SO_3-NH_2$, $-SO_2-NHC_1$ - C_4 -Alkyl, $-SO_3-N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, $-O_2C-R_8$, $-O_3S-R_8$, $-NH-(O)C-R_8$, $-NH-O_3S-R_8$, oder $-NR_9R_{10}$, worin R_8 C_1 - C_4 -Alkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Benzyl oder

Phenylethyl bedeutet, und R_9 und R_{10} unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl darstellen. Bei Alkyl kann es sich zum Beispiel um Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl und n-, i- oder t-Butyl handeln.

Die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 können chirale C-Atome enthalten, was sich als besonders vorteilhaft bei der Trennung der optischen Isomeren erweisen kann, da Diastereomere oft chromatographisch besser trennbar sind.

Die einzelnen Phosphingruppen X_1 und X_2 können monovalente Kohlenwasserstoffreste enthalten, oder die beiden Kohlenwasserstoffreste können zusammen mit dem P-Atom einen 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden. Bevorzugt enthalten die einzelnen Phosphingruppen X_1 und X_2 zwei gleiche Kohlenwasserstoffreste, wobei X_1 und X_2 voneinander verschieden sein können. Bevorzugt stellen X_1 und X_2 identische monovalente Sekundärphosphingruppen dar. Die Kohlenwasserstoffreste können unsubstituiert oder substituiert sein und sie können 1 bis 22, bevorzugt 1 bis 12 C-Atome enthalten. Unter den Verbindungen der Formeln I und Ia sind solche besonders bevorzugt, worin die einzelnen Phosphingruppen zwei gleiche Reste, ausgewählt aus der Gruppe lineares oder verzweigtes C_1 - C_{12} -Alkyl; unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes C_5 - C_{12} -Cycloalkyl oder C_5 - C_{12} -Cycloalkyl- CH_2 ; Phenyl oder Benzyl; oder mit Halogen (zum Beispiel F, Cl und Br), C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl (zum Beispiel Trifluormethyl), C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy (zum Beispiel Trifluormethoxy), $(C_6H_5)_3Si$, $(C_1-C_{12}-Alkyl)_3Si$, Sekundäramino oder CO_2 - C_1 - C_6 -Alkyl (zum Beispiel $-CO_2CH_3$) substituiertes Phenyl oder Benzyl enthalten.

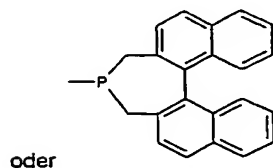
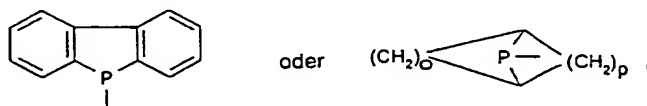
Beispiele für sekundäre Phosphingruppen, in denen die beiden Kohlenwasserstoffreste mit dem P-Atom einen 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden, sind insbesondere solche der Formel



Bei diesen Phosphingruppen handelt es sich um Phospholane, in denen die beiden Reste in den Phosphingruppen X_1 und X_2 je zusammen zum Beispiel unsubstituiertes oder mit Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertes Tetramethylen bedeuten (oder auch Trimethylen oder Pentamethylen). Die Substituenten sind bevorzugt in den beiden Orthostel-

lungen zum P-Atom gebunden, wobei es sich bei den an die C-Atome gebundenen Substituenten um Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy oder Benzyl-oxy handeln kann. Ferner können zwei benachbarte C-Substituenten C₁-C₄-Alkyldendioxy bedeuten.

Bei den Phosphingruppen kann es sich auch um solche der Formeln



handeln, worin o und p unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 2 bis 10 sind, und die Summe von o+p 4 bis 12 und bevorzugt 5 bis 8 ist, und die Phenylringe unsubstituiert oder mit C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy substituiert sind. Beispiele sind [3.3.1]- und [4.2.1]-Phobyl der Formeln



Beispiele für P-Substituenten als Alkyl, das bevorzugt 1 bis 6 C-Atome enthält, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, und die Isomeren von Pentyl und Hexyl. Beispiele für P-Substituenten als gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Cycloalkyl sind Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methyl- und Ethylcyclohexyl, und Dimethylcyclohexyl. Beispiele für P-Substituenten als mit Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy und substituiertes Phenyl und Benzyl sind Methylphenyl, Dimethylphenyl, Trimethylphenyl, Ethylphenyl, Methylbenzyl, Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trifluormethylphenyl, Bistrifluormethylphenyl, Tris-trifluor-

methylphenyl, Trifluormethoxyphenyl, Bis-trifluormethoxyphenyl, Dimethylaminophenyl, 3,5-di-t-butyl-phen-1-yl, 3,5-di-t-butyl-4-methoxy-phen-1-yl, 3,5-di-t-butyl-4-dimethylamino-phen-1-yl, 3,5-di-i-propyl-phen-1-yl, 3,5-di-i-propyl-4-methoxy-phen-1-yl, 3,5-di-i-propyl-4-dimethylamino-phen-1-yl, 3,5-di-methyl-4-methoxy-phen-1-yl, 3,5-di-methyl-4-dimethylamino-phen-1-yl, und 3,4,5-Trimethoxy-phen-1-yl.

Bevorzugte Phosphingruppen sind solche, die gleiche Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 3 C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Cyclopentyl oder Cyclohexyl, Benzyl; und besonders Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-, F, Cl, C₁-C₄-Fluoralkyl oder C₁-C₄-Fluoralkoxy, enthalten.

In den Verbindungen der Formeln Ia und Ib stellen X₁ bevorzugt die Gruppe -P(R)₂ und X₂ bevorzugt die Gruppe -P(R')₂ dar, worin die R und R' unabhängig voneinander einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, der unsubstituiert oder substituiert ist mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, -CO₂-C₁-C₆-Alkyl, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-, (C₆H₅)₃Si oder (C₁-C₁₂-Alkyl)₃Si; oder worin die R und die R' je zusammen unsubstituiertes oder mit C₁-C₄-Alkyl und/oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Tetramethylen oder Pentamethylen bedeuten.

Bevorzugt sind die R und die R' gleiche Reste, ausgewählt aus der Gruppe verzweigtes C₃-C₆-Alkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Cyclopentyl oder Cyclohexyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Benzyl, und insbesondere unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, -NH₂, (C₁-C₄-Alkyl)NH-, (C₁-C₄-Alkyl)₂N-, OH, F, Cl, C₁-C₄-Fluoralkyl oder C₁-C₄-Fluoralkoxy substituiertes Phenyl.

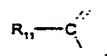
Besonders bevorzugt bedeuten R und R' gleiche Reste, ausgewählt aus der Gruppe α -verzweigtes C₃-C₆-Alkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Cyclopentyl, Cyclohexyl oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Fluoralkyl substituiertes Phenyl.

R₂ bedeutet bevorzugt unabhängig voneinander einen Substituenten am N-Atom, zum Beispiel C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₂-Alkyl, Phenyl oder Benzyl. R₁ und R₂ zusammen sind bevorzugt C₄-C₅-Alkylen, 3-Oxapentyl-1,5-en oder -(CH₂)₂-

N(Methyl)-(CH₂)₂-. R₁ stellt bevorzugt ein Wasserstoffatom dar oder hat die bevorzugte Bedeutung von R₂, wobei R₁ und R₂ gleich oder verschieden sein können. Einige Beispiele sind Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, Tetramethylen, Pentamethylen, Phenyl und Benzyl.

R₃ bedeutet bevorzugt einen Substituenten am O-Atom, zum Beispiel C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₂-Alkyl, Phenyl oder Benzyl. Einige Beispiele sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cyclohexylmethyl.

R₁ ist bevorzugt ein Substituent am N-Atom und R₂ und R₃ bedeuten bevorzugt zusammen C₂-C₄-Alkyliden, C₅-C₆-Cycloalkyliden, C₁-C₂-Alkylen, C₂-C₄-Alk-1,2-enyl, -C(O)- oder eine Gruppe der Formel

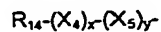


worin R₁₁ bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl-methyl, Phenyl oder Benzyl darstellt.

Einige Beispiele für R₂ und R₃ zusammen sind Ethyliden, Propyliden, Butyliden, Cyclohexyliden, Benzyliden, Methylen, 1,2-Ethylen, 1,2-Propylen, 1,2-Ethenylen, 1,2-Propenylen und 1,2-Butenylen.

Einige Beispiele für R₁₁ sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, Phenyl und Benzyl.

Geeignete Schutzgruppen R₁ und R₃ sind zum Beispiel Reste, die eine Etherbindung, Esterbindung, Amidbindung, Carbonatbindung, Carbamatbindung oder Urethanbindung bilden, die leicht wieder hydrolytisch oder hydrogenolytisch gespalten werden können. Geeignete Schutzgruppen können Reste der Formel



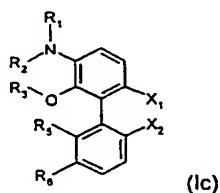
entsprechen, worin R₁₄ ein aliphatischer, cycloaliphatischer, aromatischer oder araliphatischer Rest mit 1 bis 8 C-Atomen bedeutet, X₄ für -O-, -NH- oder -N(C₁-C₄-Alkyl) steht, X₅ -C(O)- oder -SO₂- darstellt, und x und y 0 sind, oder x für 0 oder 1 und y für 1 stehen. Wenn R₁ und

R_3 eine Schutzgruppe bilden, so kann es sich zum Beispiel um $-C(O)-$ handeln. Weitere Beispiele für Schutzgruppen sind Acetat, Trichloracetat, Triflat, Methylsulfonat, Tosylat, Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl, Trimethylsilyl, Methoxycarbonyl, und Methylaminocarbonyl.

R_4 und R_7 sind bevorzugt Wasserstoff. Wenn R_4 und R_7 einen Substituenten bedeuten, dann handelt es sich bevorzugt um C_1-C_2 -Alkyl, C_1-C_2 -Alkoxy, F, Cl oder Trifluormethyl.

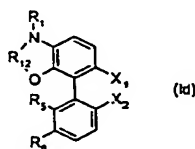
Im Rahmen der Erfindung sind solche Verbindungen bevorzugt, die symmetrisch sind und in den Formeln Ia und Ib X_1 und X_2 identisch sind, sowie R_5 der Gruppe R_3O- und R_6 der Gruppe R_1R_2N- entspricht.

In einer bevorzugten Ausführungsform entsprechen die erfindungsgemässen Diphenyldiphosphine der Formel Ic,

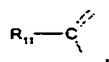


worin R_1 Wasserstoff und R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_1-C_4 -Alkyl und bevorzugt Methyl oder Ethyl darstellen, oder R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_1-C_4 -Alkyl und bevorzugt Methyl oder Ethyl darstellen, R_5 Wasserstoff oder eine Gruppe OR_3 , R_6 Wasserstoff oder eine Gruppe NR_1R_2 , oder R_5 und R_6 zusammen $-CH=CH-CH=CH-$ sind, und X_1 und X_2 Sekundärphosphino bedeuten. Für X_1 und X_2 gelten die vorangehenden Ausführungsformen und Bevorzugungen.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform entsprechen die erfindungsgemässen Diphenyldiphosphine der Formel Id,

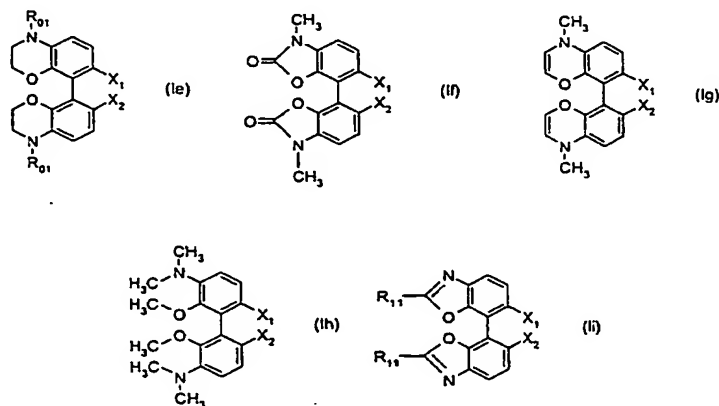


worin R_1 Wasserstoff und R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl und bevorzugt Methyl oder Ethyl darstellen, oder R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl und bevorzugt Methyl oder Ethyl darstellen, R_5 und R_6 für Wasserstoff stehen oder R_5 und R_6 zusammen die Gruppe $-NR_{11}-R_{12}-O-$ bedeuten, X_1 und X_2 Sekundärphosphino bedeuten, und R_{12} 1,2-Ethylen, 1,2-Ethylen, $-C(O)-$ oder eine Gruppe der Formel



darstellt, worin R_{11} verzweigtes C_3 - C_8 -Alkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet. Für X_1 und X_2 gelten die vorangehenden Ausführungsformen und Bevorzugungen.

Einige bevorzugte spezifische erfindungsgemässe Verbindungen entsprechen den Formeln (le), (lf), (lg), (lh) und (li),



worin R_{01} Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, R_{11} für Phenyl oder t-Butyl steht, und X_1 und X_2 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen. Bevorzugte Gruppen X_1 und X_2 sind Diphenylphosphino, Ditolylphosphino, Dixylylphosphino, Di(methoxyphenyl)phosphino, Di(trifluormethylphenyl)phosphino, Dicyclohexylphosphino, Difurylphosphino, Di(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)phosphino, Di[(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)]phosphino, und Di-t-butylphosphino.

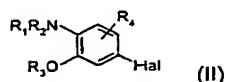
Die Verbindungen der Formel I können nach an sich bekannten (Segphos Synthese) und in der eingangs erwähnten Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Weitere Einzelheiten zum Herstellungsverfahren können entnommen werden:

[1] R. Schmid, E.A. Broger, M. Cereghetti, Y. Crameri, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Müller, M. Scalone, G. Schoettel and U. Zutter, *Pure & Appl. Chem.*, 68 (1996) 131 - 388.

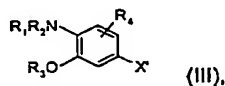
[2] EP 0 926 152 A1

[3] H. Geissler in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 1998, 158 – 183, sowie in den Publikationen erwähnte Literatur.

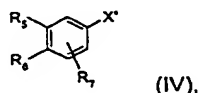
In einer ersten Methode kann man zum Beispiel von Verbindungen der Formel II



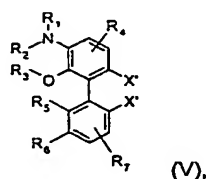
ausgehen, worin R_1 , R_2 und R_3 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, und diese zunächst mit einem Grignardmetall wie zum Beispiel Magnesium oder Lithiumalkyl und danach mit einem Phosphinoxid der Formel $RRP(O)-Hal$ oder einem Phosphathalogenid der Formel $(R^oO)_2P(O)-Hal$ umsetzen, wobei Hal für Cl, Br oder I steht, R^o zum Beispiel C_1-C_6 -Alkyl (Methyl, Ethyl) oder Phenyl darstellt, und R die zuvor angegebenen Bedeutungen haben. Verbindungen der Formel II können mit Pd-katalysierten Methoden auch direkt mit $(R^oO)_2P(O)-Hal$ umgesetzt werden. Zwei Äquivalente der erhaltenen Verbindung der Formel III zur Herstellung symmetrischer Verbindungen,



worin X' für $RRP(O)-$ oder $(R^oO)_2P(O)-$ steht, oder ein Äquivalent einer Verbindung der Formel III und ein Äquivalent einer Verbindung der Formel IV, die gemäss dem ersten Verfahrensschritt hergestellt werden kann und worin R_5 , R_6 sowie X' die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, X' in Formel IV vom X' in Formel III verschieden sein kann,



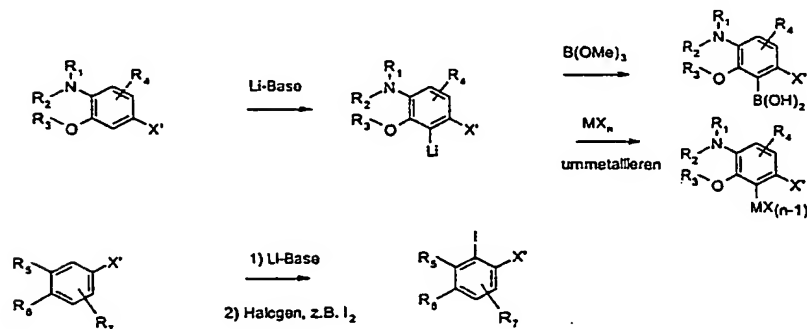
zunächst in Orthostellung zur Gruppe X' metalliert, zum Beispiel mit Lithiumamiden, und dann in Gegenwart einer Metallsalzes wie zum Beispiel CuCl_2 oder FeCl_3 zu Verbindungen der Formel V

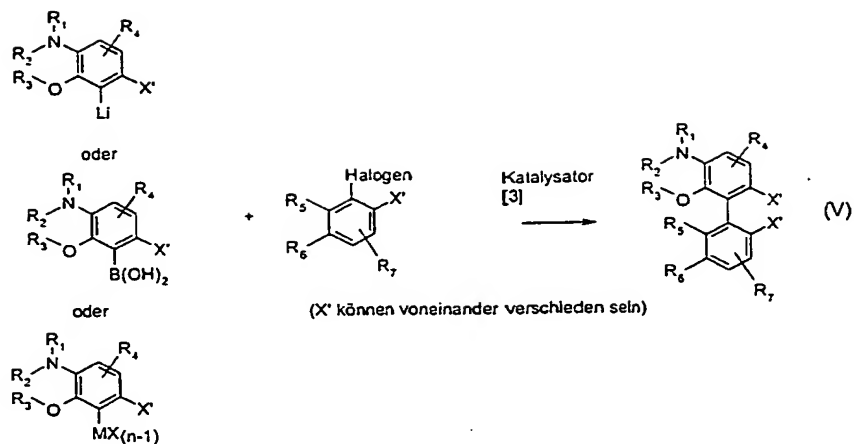


umsetzt. Mit dieser Synthese sind auch Verbindungen der Formeln Ia und Ib erhältlich, in denen die Gruppen X_1 und X_2 verschieden sind (R ist verschieden von R' in den Gruppen $-\text{PR}_2$ und $-\text{PR}'_2$).

Die Umsetzungen werden zweckmässig in geeigneten inerten Lösungsmitteln durchgeführt, wie zum Beispiel Ethern, Nitrilen, Carbonsäureamiden, oder aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen. Geeignete Metallsalze sind zum Beispiel Halogenide von Eisen, Cobalt und Nickel, besonders Eisen(III)chlorid und Eisen(III)bromid. Geeignete Basen sind zum Beispiel offenkettige oder cyclische, tertiäre Amine.

Für die Herstellung von symmetrischen wie für unsymmetrische Verbindungen können auch katalytische Kupplungsmethoden verwendet werden, wie sie in [3] beschrieben sind. Hierzu werden die Verbindungen der Formeln III und IV metalliert oder halogeniert und anschliessend mit katalytischen Methoden gekuppelt, wobei R_5 bevorzugt Wasserstoff ist:





Die Verbindungen der Formel V können dann in an sich bekannter Weise mittels Reduktion der Phosphinoxidgruppe in die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Als Hydriermittel können Metallhydride, zum Beispiel LiH, NaH, KH oder Li(AlH₄) verwendet werden. Zweckmässiger ist die Verwendung von Alkyl- oder Chlorsilanen und Alkyl- oder Chlorstannanen, zum Beispiel Trichlorsilan oder Trichlorstannan.

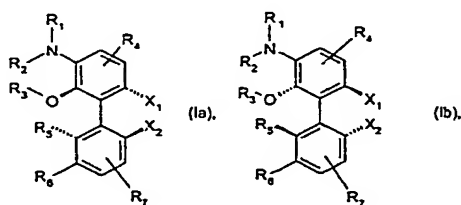
Falls R₁ bis R₇ in den Phosphinoxiden der Formel V keine chiralen Reste sind, werden bei der Herstellung im allgemeinen Racemate erhalten, aus denen die gewünschten Enantiomeren durch Trennung mittels Kristallisation mit einem chiralen Hilfsreagenz, oder chromatographischen Verfahren isoliert werden können, wobei die Trennung vorteilhaft mit den Verbindungen der Formel V durchgeführt wird. Falls ein Rest R₁ bis R₇ optisch aktiv ist, ist auch die optische Trennung oft leichter, da Diastereomere leichter chromatographisch auch im präparativen Masstab getrennt werden können.

Phosphonat-Verbindungen V mit nicht-chiralen Resten R₁-R₇ können ähnlich wie die Phosphinoxid-Verbindungen V mittels Kristallisation mit einem chiralen Hilfsreagenz oder chromatographischen Verfahren in ihre Enantiomeren getrennt werden. Anschliessend werden die optisch reinen oder optisch angereicherten Phosphonat-Verbindungen nach bekannten Methoden [1] durch Umsetzung mit Grignard-Reagenzien R-Mg-X in die gewünschten Phos-

phen-Oxide überführt und schliesslich wie oben beschrieben zu Verbindungen der Formel Ia und Ib reduziert.

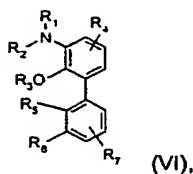
Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formeln Ia und Ib können in einer zweiten Methode auch nach einem neuen Verfahren hergestellt werden, bei dem die Halogenierung und Einführung der Phosphingruppe im Biphenylgerüst vorgenommen wird. Die Halogenierung verläuft überraschend so regioselektiv, dass man hohe Ausbeuten erzielen kann.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln Ia und Ib,

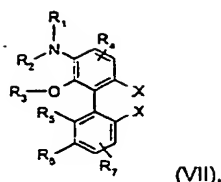


worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X₁ und X₂ die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, umfassend die Schritte:

a) Halogenierung einer Verbindung der Formel VI



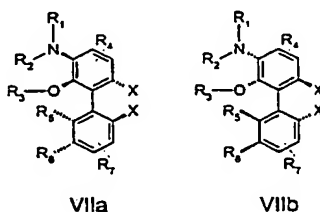
worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, oder R₁ eine abspaltbare Schutzgruppe bedeutet und R₂ Wasserstoff ist oder die zuvor angegebenen Bedeutungen hat, oder R₃ eine abspaltbare Schutzgruppe bedeuten, oder R₁ und R₃ eine abspaltbare Schutzgruppe bilden und R₂ Wasserstoff ist oder die zuvor angegebenen Bedeutungen hat, mit Chlor, Brom oder Iod zu einer Verbindung der Formel VII



umsetzt, worin X für Chlor, Brom oder Iod steht,

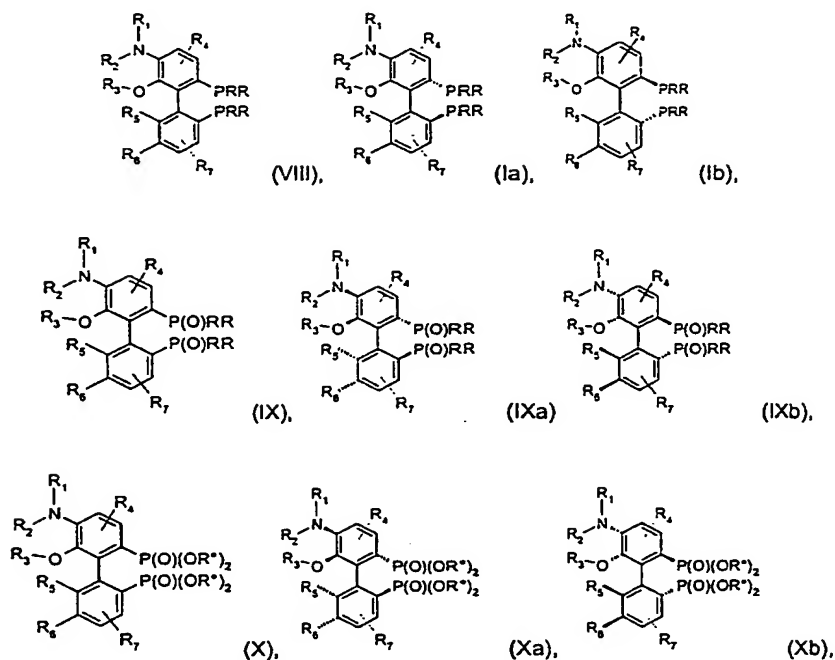
b) gegebenenfalls zur Einführung der Reste R_2 und R_3 ein Abspalten der Schutzgruppen zur Bildung von OH-funktionellen und NH-funktionellen Gruppen und Substitution der H-Atome in den OH-funktionellen und NH-funktionellen Gruppen mit einem Reagenz R_2-Y_2 , R_3-Y_2 oder $Y_2-R_{13}-Y_2$, worin Y_2 eine Abgangsgruppe bedeutet, und R_{13} für 1,2-Alkylen oder 1,2-Cycloalkylen steht, zur Herstellung von Verbindungen der Formel VII, und

gegebenfalls Trennung der Racemate der Formel VII (durch bekannte Methoden wie Kristallisation mit einem chiralen Hilfsreagenz oder chromatographischen Verfahren mit chiralen Säulen. Besonders vorteilhaft für die Herstellung optisch reiner Liganden sind Verbindungen der Formel VII, in welchen mindestens einer der Reste R_1 bis R_7 optisch aktiv ist. In diesen Fällen werden Gemische von Diastereomeren erhalten, welche sich durch an sich bekannte Methoden wie Chromatographie oder Kristallisation trennen lassen. Die optisch aktiven Reste können bei Bedarf als Hilfs- oder Schutzgruppen verwendet werden und anschliessend durch andere Reste ersetzt werden) in die Enantiomeren der Formeln VIIa und VIIb



c) Metallierung der Verbindungen der Formel VII, VIIa oder VIIb zum Beispiel mit einem Lithiumalkyl und anschliessend Umsetzung mit einem Halogenphosphin der Formel X_3-PRR (X_3 steht für Halogen) zu Diphosphinen der Formeln VIII, Ia oder Ib, oder mit einem Halogenphosphinoxid der Formel $X_3-P(O)RR$ zu Diphosphinoxiden der Formel IX, IXa oder IXb,

oder mit einem Phosphonat der Formel $X_3-P(O)(OR^*)_2$ zu Phosphonaten der Formel X, Xa oder Xb:



wobei R für X_1/X_2 bildende Reste, zum Beispiel einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellt, und R^* für C_1-C_6 -Alkyl oder Phenyl steht,

d) Oxidation der Phosphingruppen in Verbindungen der Formel VIII, VIIIa oder VIIIb mit einem Oxidationsmittel unter Bildung von Verbindungen der Formeln IX, IXa oder IXb,

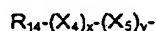
e) falls von racemischem Edukt der Formel VII ausgegangen wird, Trennung der Racemate der Formel VIII in die Enantiomere Ia und Ib, oder Trennung der Racemate der Formel IX in die Enantiomere der Formeln IXa und IXb, oder Trennung der Racemate der Formel X in die Enantiomere der Formeln Xa und Xb, und Ueberführen von Verbindungen der Formeln Xa und Xb mit $R-Mg-X$ zu Phosphinoxiden der Formel IXa und IXb, und

f) Reduktion der Phosphinoxidgruppe in den Verbindungen der Formeln IXa und IXb zur Herstellung von Verbindungen der Formeln Ia und Ib.

Die Verbindungen der Formel VI können folgendermassen hergestellt werden. Käufliches 2,2'-Dihydroxy-3,3'-dinitro-5,5'-dichlorbiphenyl (Niclofan) kann in an sich bekannter Weise katalytisch mit Wasserstoff und in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren, zum Beispiel Palladium oder Platin, zu 2,2'-Dihydroxy-3,3'-diaminobiphenyl (1) hydriert werden. Die H-Atome der Hydroxygruppen und ein H-Atom der Aminogruppe kann mit Schutzgruppen substituiert werden und das zweite H-Atom der Aminogruppe kann dann mit einem Rest R_2 substituiert werden. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel VI können in der Verfahrensstufe a) eingesetzt werden.

Alternativ können in den Verbindungen (1) die H-Atome der Hydroxygruppen und die H-Atome der Aminogruppe in an sich bekannter Weise mit Resten R_1 , R_2 und R_3 substituiert werden. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel VI können in der Verfahrensstufe a) eingesetzt werden.

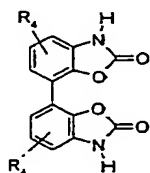
Methoden und Reagenzien zur Substitution von OH- und NH_2 -Gruppen sind Stand der Technik und sind in den Beispielen näher erläutert. Auch die Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen sowie Methoden und Reagenzien hierfür sind Stand der Technik und werden hier nicht näher erläutert. Geeignete Schutzgruppen sind zum Beispiel Reste, die eine Etherbindung, Esterbindung, Amidbindung, Carbonatbindung, Carbamatbindung oder Urethanbindung bilden, die leicht wieder hydrolytisch oder hydrogenolytisch gespalten werden können. Geeignete Reste von Schutzgruppen können der Formel



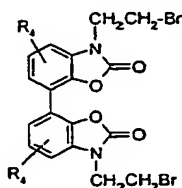
entsprechen, worin R_{14} ein aliphatischer, cycloaliphatischer, aromatischer oder araliphatischer Rest mit 1 bis 8 C-Atomen bedeutet, X_4 für -O-, -NH- oder -N(C_1 - C_4 -Alkyl) steht, X_5 -C(O)- oder -SO₂- darstellt, und x für 0 oder 1 und y für 1 stehen oder x und y je 0 sind, wenn X_4 O bedeutet. Wenn R_1 und R_3 eine Schutzgruppe bilden, so kann es sich zum Beispiel um -C(O)- handeln. Weitere Beispiele für Schutzgruppen sind Acetat, Trichloracetat, Triflat, Methylsulfonat, Tosylat, Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl, Trimethylsilyl, Methoxycarbonyl, und Methylaminocarbonyl. Es wird darauf hingewiesen, dass Schutzgruppen gleich-

zeitig Reste R_1 , R_2 und R_3 bedeuten können, und nur substituiert werden, wenn andere Reste R_1 , R_2 , und R_3 eingeführt werden sollen.

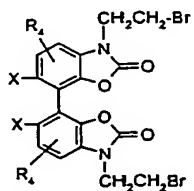
Ein besonders vorteilhaftes Herstellverfahren für ausgewählte cyclische Verbindungen der Formeln Ia und Ib startet mit Verbindungen der Formel



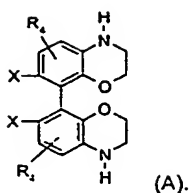
die in Gegenwart von Alkalimetallbasen mit 1,2-Dihalogenethan, zum Beispiel 1,2-Dibromethan, zu Verbindungen der Formel



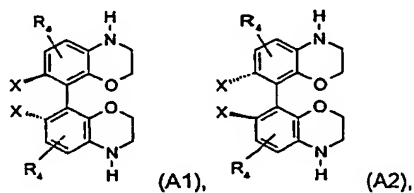
umgesetzt werden kann, die man zunächst halogeniert, zum Beispiel mit Brom, zu Verbindungen der Formel



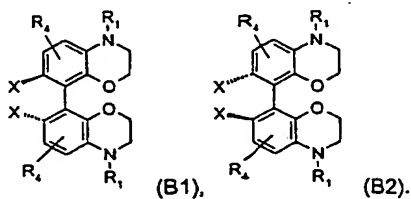
die unter Einwirkung von Alkalimetallhydroxiden zu Verbindungen der Formel A cyclisiert werden können:



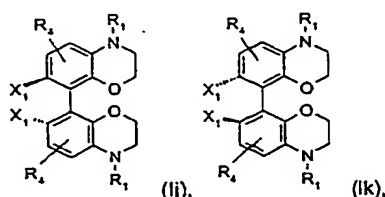
Die Verbindungen A sind ein zentrales Zwischenprodukt zur Herstellung von enantiomerenreinen Biphenyldiphosphinen mit einem kondensierten N,O-heterocyclischen Sechsering. Hierbei hat es sich als zweckmässig erwiesen, die Trennung der optischen Isomeren auf der Stufe der Verbindungen der Formel A durchzuführen. Es wurde gefunden, dass die chromatographische Trennung an chiralen Säulen besonders gut verläuft, wenn man die H-Atome der NH-Gruppen mit chiralen Resten substituiert. Als besonders günstig haben sich hierfür hydrolytisch leicht wieder abspaltbare Carbonsäuren oder deren Ester beziehungsweise Halogenide erwiesen, die in den α - oder β -Stellungen ein chirales C-Atom enthalten. Bevorzugte Carbonsäuren und Derivate sind α - und β -Aminocarbonsäuren, besonders cyclische Aminocarbonsäuren wie zum Beispiel Prolin. Nach der optischen Trennung werden die Hilfsgruppen wieder abgespalten und man erhält optische Isomere der Formeln A1 und A2,



in denen man, wenn gewünscht, in an sich bekannter Weise die H-Atome mit Gruppen R₁ zu Verbindungen der Formeln B1 und B2 substituieren kann:



Die Verbindungen der Formeln B1 und B2 können dann mit Lithium und danach mit Halogenphosphinen zu besonders bevorzugten erfindungsgemässen Diphosphinen der Formeln lj und lk



umgesetzt werden. Sowohl bei der zuvor genannten Einführung von Phosphingruppen als auch in der Verfahrensstufe c) kann zur Vermeidung beziehungsweise Unterdrückung einer möglichen Racemisierung bei der Umsetzung mit Li-Alkyl ein Hilfsreagenz zugegeben werden, die als Reaktionsbeschleuniger wirken, zum Beispiel Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die Reaktionen der Verfahrensstufen a) bis d) und f) können ohne Lösungsmittel oder in inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden, wobei ein Lösungsmittel oder Gemische von Lösungsmitteln eingesetzt werden können. Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel aliphatische, cycloaliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe (Pentan, Hexan, Heptan, Petrolether, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol), aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe (Methylenchlorid, Chloroform, Di- und Tetrachlorethan), Nitrile (Acetonitril, Propionitril, Benzonitril), Ether (Diethylether, Dibutylether, t-Butylmethylether, Ethylenglykoldimethylether, Ethylenglykoldiethylether, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether), Ketone (Aceton, Methylisobutylketon), Carbonsäureester und Lactone (Essigsäureethyl- oder -methylester, Valerolacton), N-substituierte Lactame (N-Methylpyrrolidon), Carbonsäureamide (Dimethylacetamid, Dimethylformamid), acyclische Harnstoffe (Dimethylimidazolin), Sulfoxide und Sulfone (Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetramethylsulfoxid, Tetramethylsulfon) und Alkohole (Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Ethylenglykolmonomethylether, Ethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonomethylether), Nitromethan und Wasser. Umsetzungen mit Lithiumalkyl werden hauptsächlich in aliphatischen beziehungsweise aromatischen Kohlenwasserstoffen oder Ethern durchgeführt.

Die Reaktionen der Verfahrensstufen a) bis d) und f) können unter Kühlen oder Erwärmen durchgeführt werden, zum Beispiel in einem Bereich von -100°C bis 200°C , bevorzugt -60 bis 150°C . Welche Temperaturen bei den einzelnen Reaktionen angewendet werden, ist dem Fachmann geläufig und kann auch den Beispielen entnommen werden.

Bei der Halogenierung der Verfahrensstufe a) werden zweckmässig Lewisäuren mitverwendet, zum Beispiel Metallhalogenide wie FeCl_3 oder FeBr_3 , die auch in situ erzeugt werden können.

Die hydrolytische Abspaltung (Verfahrensstufe b) von Schutzgruppen im basischen oder sauren Reaktionsmedium ist bekannt. Im allgemeinen verwendet man Alkalimetallhydroxide wie NaOH oder KOH und Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure. Die hydrogenolytische Abspaltung wird im allgemeinen mit Wasserstoff in Gegenwart von Edelmetallen wie Platin oder Palladium als Katalysatoren vorgenommen. Die erhaltenen Halogenaminobisphenole sind nicht sehr stabil und werden zweckmässig nicht isoliert, sondern direkt in den Folgereaktionen zur Umsetzung mit Reagenzien $\text{R}_1\text{-Y}_2$, $\text{R}_2\text{-Y}_2$, $\text{R}_3\text{-Y}_2$ oder $\text{Y}_2\text{-R}_{13}\text{-Y}_2$ eingesetzt. Bei den Reagenzien handelt es sich um solche zur Einführung von Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkyl-alkyl- und Arylgruppen. Abgangsgruppen in solchen Reagenzien sind bekannt. Bei Y_2 handelt es sich im wesentlichen um Halogen wie Chlor, Brom und Iod, sowie Säurereste wie zum Beispiel Sulfonat und Sulfat. Geeignet sind auch cyclische Sulfate und Carbonate mit einem Rest R_{13} .

Racemische Verbindungen können zum Beispiel mit Hilfe einer präparativen chromatographischen Methoden (zum Beispiel HPLC) unter Verwendung chiraler stationärer Phasen in ihre Enantiomere getrennt werden.

Die Einführung von sekundären Phosphingruppen zur Herstellung von chiralen Diphosphinliganden für enantioselektive Katalysatoren gemäss Verfahrensstufe c) ist seit längerem bekannt. Als Lithiumalkyl werden bevorzugt käufliches Lithiummethyl oder Lithiumbutyl verwendet. Bei Verfahrensstufe c) werden bereits verwendbare Diphosphinliganden erhalten, die jedoch, falls die Racematspaltung nicht bereits auf der Vorstufe erfolgte, noch in die gewünschten Enantiomeren aufgetrennt werden müssen.

Falls es einfacher ist, die Racematspaltung über die Phosphinoxide durchzuführen, werden die Phosphingruppen gemäss Verfahrensstufe d) oxidiert, weil die Phosphinoxide oft erheb-

lich leichter in die Enantiomeren getrennt werden können. Als Oxidationsmittel eignen sich Luft, Alkalimetallperoxide und insbesondere Wasserstoffperoxid.

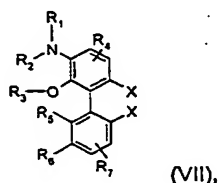
Die Racematspaltung auf der Stufe von Phosphonaten hat den Vorteil, dass anschliessend praktisch ohne Racemisierung verschiedene Reste am Phosphor eingeführt werden können. Die Racematspaltung auf der Phosphonatstufe durch Kristallisation mit geeigneten chiralen Hilfsreagenzien ist bekannt. Ebenso ist die Ueberführung von Phosphonaten in Phosphin-oxide in der Literatur beschrieben [1].

Die Racematspaltung gemäss Verfahrensstufe e) kann nach bekannten Methoden durch Kristallisation in Gegenwart von chiralen Komplexbildnern wie zum Beispiel Dibenzoylweinsäure vorgenommen werden. Vorteilhaft ist auch eine präparative Trennung mittels chromatographischen Methoden (zum Beispiel HPLC) unter Verwendung chiraler stationärer Phasen. Solche Säulen mit unterschiedlichen chiralen stationären Phasen sind käuflich.

Die Reduktion gemäss Verfahrensstufe f) kann mit Metallhydriden wie zum Beispiel LiH, NaH, Li(AlH₄), oder mit Hydrosilanen oder Hydrostannanen durchgeführt werden, gegebenenfalls unter Druck. Bei der bevorzugten Reduktion mit Hydrosilanen, zum Beispiel Trichlorsilan, gibt man vorteilhaft tertiäre Amine zu, zum Beispiel Trimethyl- oder Triethylamin. Hierbei können bezogen auf das Silan bis zu äquimolaren Mengen verwendet werden.

Mit dem erfindungsgemässen Verfahren werden die Verbindungen der Formel I (Racemate) sowie Ia und Ib (Enantiomere) in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit erhalten.

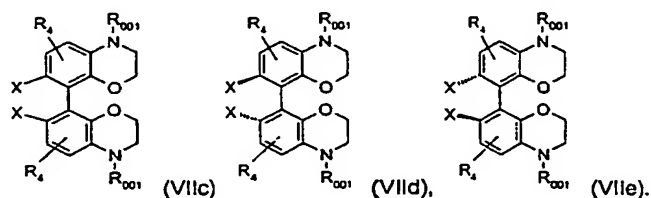
Beim erfindungsgemässen Verfahren durchlaufene Zwischenstufen sind neu. Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel VII als Diastereomere, Gemisch von Diastereomeren, reine Diastereomere, oder Enantiomere in optisch angereicherter oder in optisch reiner Form,



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und X die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, oder R_1 oder R_2 eine abspaltbare Schutzgruppe bedeutet oder R_2 und R_3 zusammen eine abspaltbare Schutzgruppe bilden und R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und X beziehungsweise R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und X die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, und X für Chlor, Brom oder Iod steht.

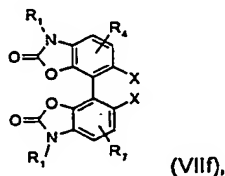
Für die Verbindungen der Formel VII gelten auch die für Verbindungen der Formeln Ia und Ib angegebenen bevorzugten Ausführungsformen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel VII sind solche der Formeln VIIc (Racemat), VIId oder VIIe (Gemische von Diastereomeren, reine Diastereomere, oder Enantiomere in optisch angereicherter oder in optisch reiner Form),



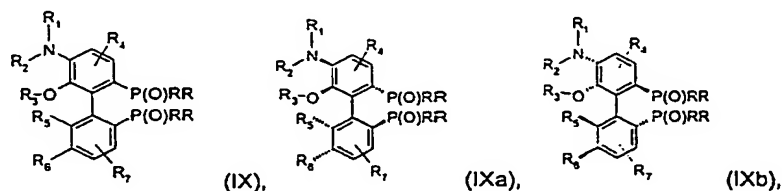
worin R_{001} für den Rest R_1 steht oder eine chirale Hilfsgruppe bedeutet, und X und R_4 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen. Als chirale Hilfsgruppen sind Carbamidreste von β - und besonders α -Aminocarbonsäuren bevorzugt, ganz besonders bevorzugt von Prolin.

Besonders bevorzugte Zwischenprodukte sind auch solche der Formel VIIf, als Racemat, als Gemische von Diastereomeren, reine Diastereomere, oder Enantiomere in optisch angereicherter oder in optisch reiner Form),

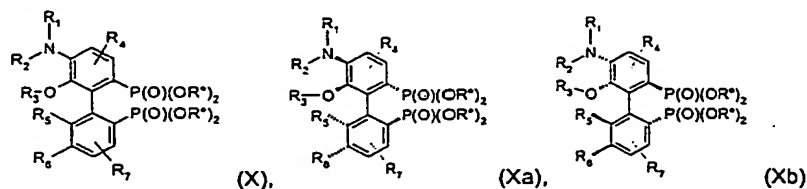


worin X für Chlor, Brom oder Iod steht und R_1 , R_4 und R_7 die für Verbindungen der Formeln Ia und Ib angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen.

Ein weiterer Gegenstand sind auch die Vorprodukte der Formel IX (Racemate) und der Formeln IXa, IXb (Gemische von Diastereomeren, reine Diastereomere, oder Enantiomere in optisch angereicherter oder in optisch reiner Form),



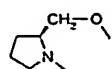
und die Vorprodukte der Formel X (Racemate), Verbindungen der Formeln Xa und Xb (Gemische von Diastereomeren, reine Diastereomere, oder Enantiomere in optisch angereicherter oder in optisch reiner Form),



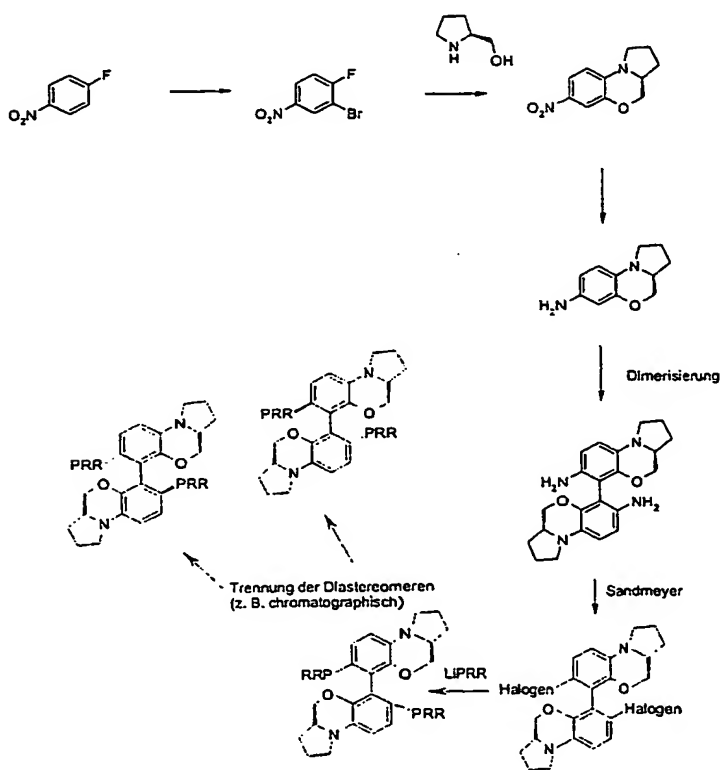
worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , die für die Verbindungen der Formeln I und Ia angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen, R^* für C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl steht, und R für X_1/X_2 bildende Reste, zum Beispiel einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formeln IX, IXa, IXb, X, Xa und Xb, worin R_1 für Methyl steht, R_2 und R_3 zusammen 1,2-Ethylen darstellen, und R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R die für Verbindungen der Formeln I und Ia angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen, und R^* für C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl steht, und R für X_1/X_2 bildende Reste, zum Beispiel einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellt.

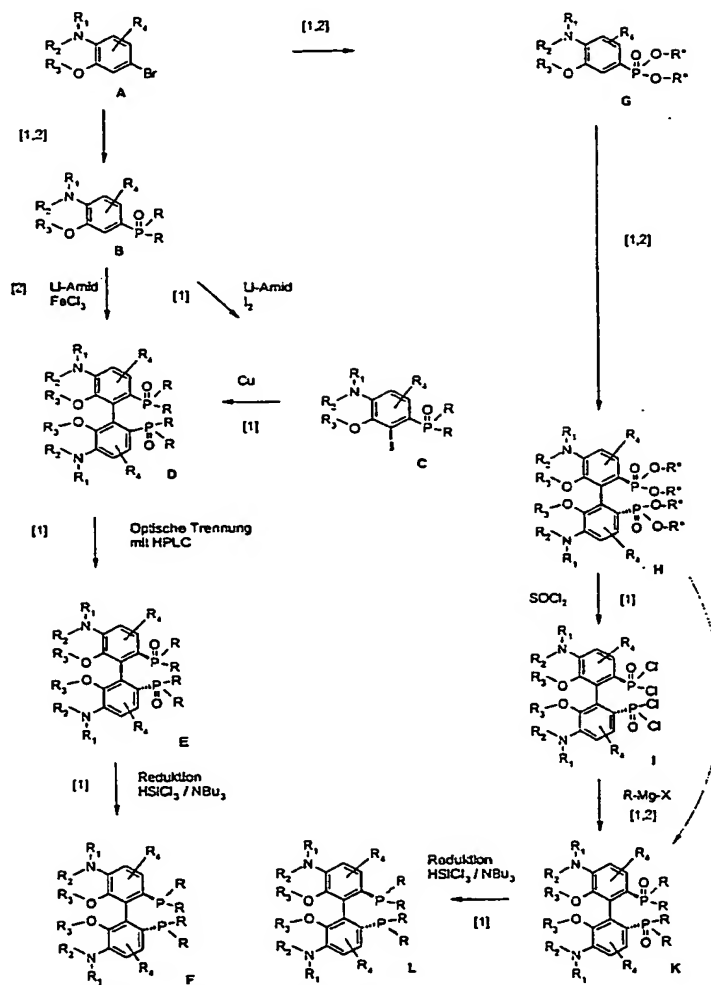
Nachfolgend werden mögliche Herstellverfahren zur Veranschaulichung als Formelschema-
ta wiedergegeben. Verbindungen der Formeln VII, Ia und Ib, worin R_1R_2N und R_3O zusammen
die Gruppe der Formel



bedeuten:

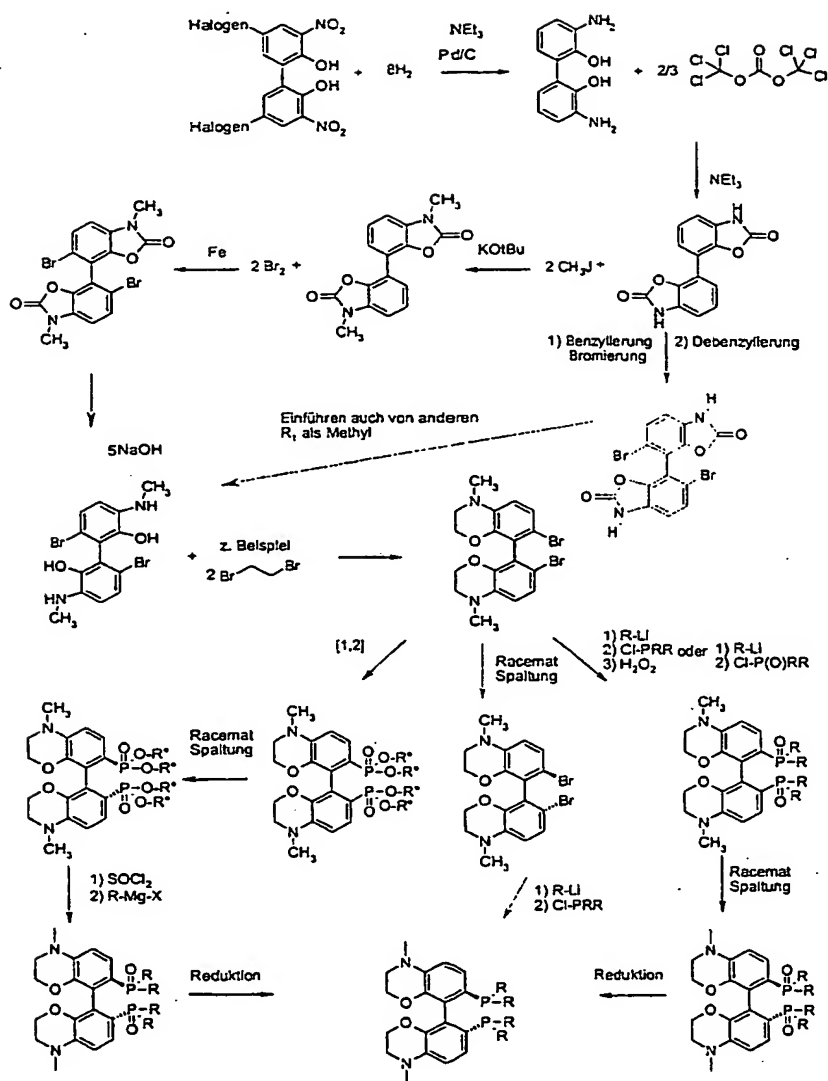


Herstellung von symmetrischen Verbindungen (Weg 1 über Kupplung):

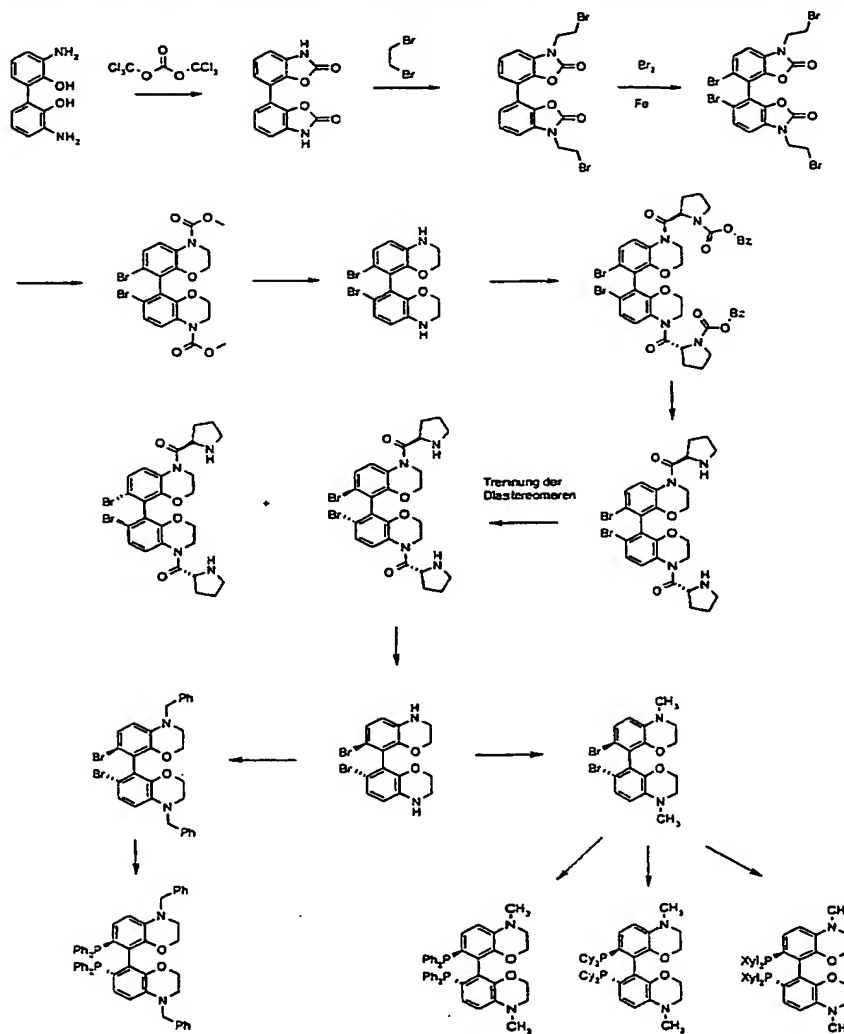


R_g kann zum Beispiel C₁ bis C₄-Alkyl oder Phenyl sein.

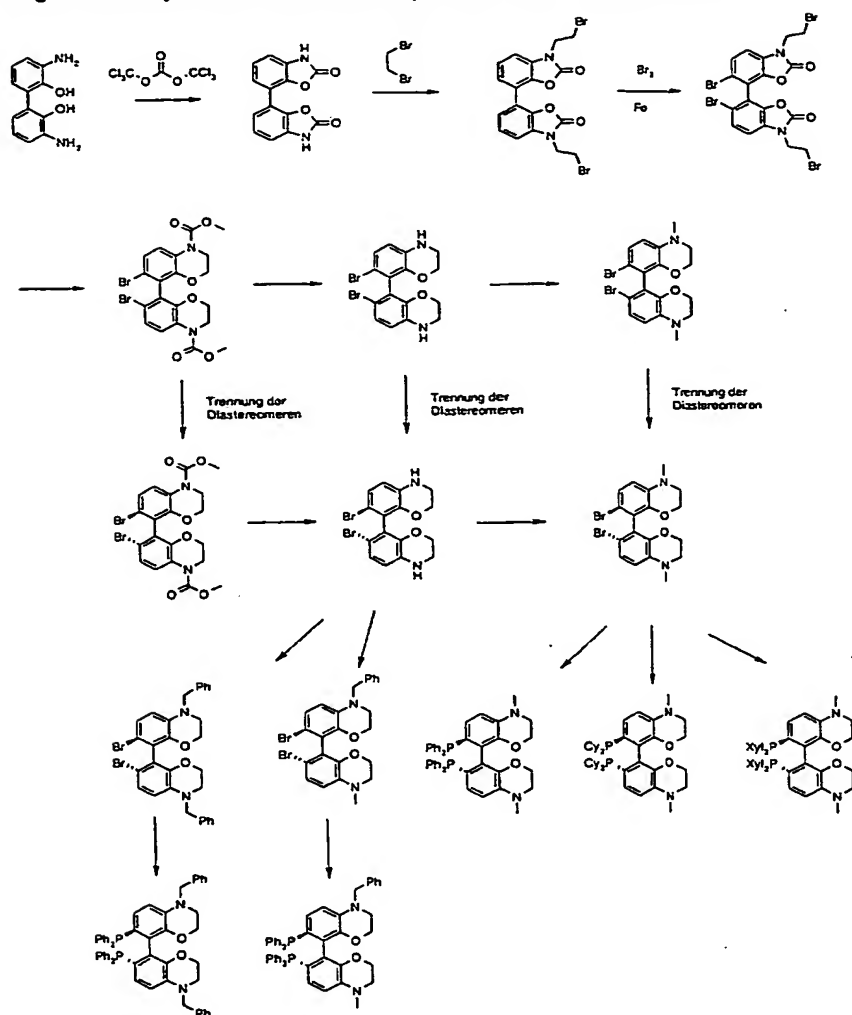
Weg 2, über vorgebildetes Biaryl:



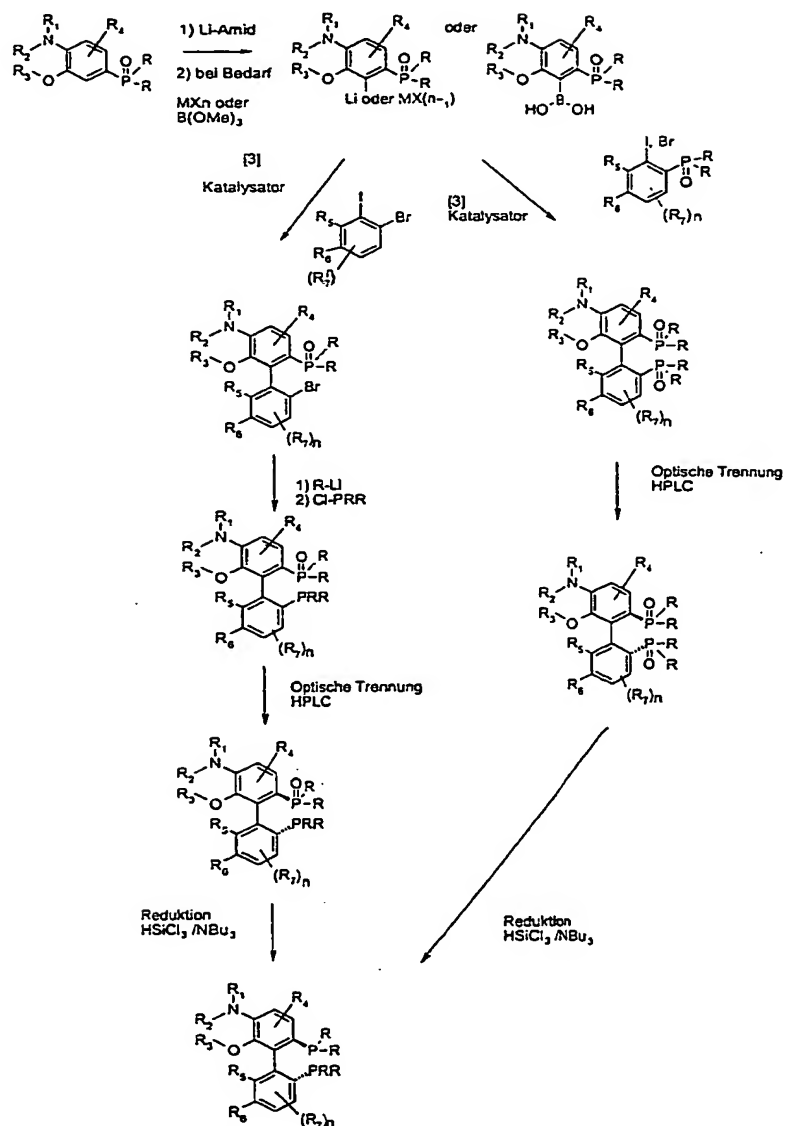
Weg 2' über Biaryl mit alternativem Ringschluss und Racematspaltung über Diastereomere:



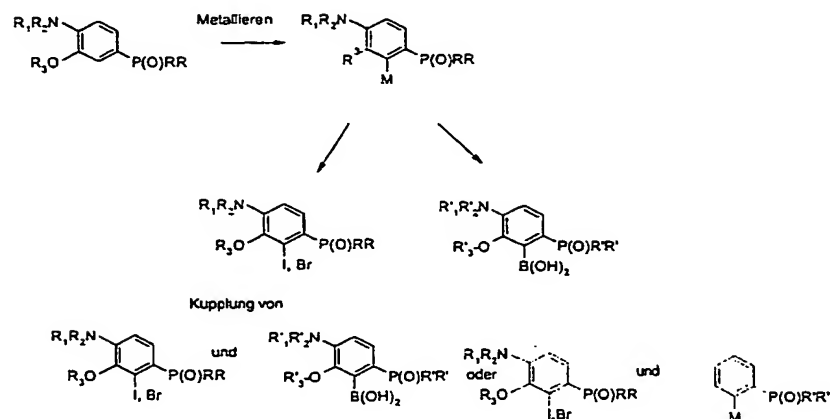
Weg 3 über Biaryl: Alternative Racematspaltungen (zum Beispiel chirale HPLC)



Herstellung von unsymmetrischen Verbindungen:



Unsymmetrisch substituierte Verbindungen können auch nach folgendem Schema erhalten werden:



Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I sind Liganden für Metallkomplexe ausgewählt aus der Gruppe der TM8-Metalle, besonders aus der Gruppe Ru, Rh und Ir, die hervorragende Katalysatoren oder Katalysatorvorläufer für asymmetrische Synthesen, zum Beispiel die asymmetrische Hydrierung von prochiralen, ungesättigten, organischen Verbindungen darstellen. Werden prochirale ungesättigte organische Verbindungen eingesetzt, kann ein sehr hoher Überschuss optischer Isomerer bei der Synthese organischer Verbindungen induziert und ein hoher chemischer Umsatz in kurzen Reaktionszeiten erzielt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Metallkomplexe von Metallen ausgewählt aus der Gruppe der TM8-Metalle mit Verbindungen der Formeln I und Ia als Liganden.

Als Metalle kommen zum Beispiel Cu, Ag, Au, Ni, Co, Rh, Pd, Ir, Ru und Pt in Frage. Bevorzugte Metalle sind Rhodium und Iridium sowie Ruthenium, Platin und Palladium.

Besonders bevorzugte Metalle sind Ruthenium, Rhodium und Iridium.

Die Metallkomplexe können je nach Oxidationszahl und Koordinationszahl des Metallatoms weitere Liganden und/oder Anionen enthalten. Es kann sich auch um kationische Metall-

komplexe handeln. Solche analoge Metallkomplexe und deren Herstellung sind vielfach in der Literatur beschrieben.

Die Metallkomplexe können zum Beispiel den allgemeinen Formeln XI und XII entsprechen,



worin A_1 für eine Verbindung der Formeln Ia oder Ib steht,

L für gleiche oder verschiedene monodentate, anionische oder nicht-ionische Liganden steht, oder zwei L für gleiche oder verschiedene bidentate, anionische oder nicht-ionische Liganden steht;

n für 2, 3 oder 4 steht, wenn L einen monodentaten Liganden bedeutet, oder n für 1 oder 2 steht, wenn L einen bidentaten Liganden bedeutet;

z für 1, 2 oder 3 steht;

Me ein Metall ausgewählt aus der Gruppe Rh und Ir bedeutet; wobei das Metall die Oxidationsstufen 0, 1, 2, 3 oder 4 aufweist;

E^- das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure ist; und

die anionischen Liganden die Ladung der Oxidationsstufen 1, 2, 3 oder 4 des Metalls ausgleichen.

Für die Verbindungen der Formel XI und XII gelten die zuvor beschriebenen Bevorzugungen und Ausführungsformen.

Monodentate nicht-ionische Liganden können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe der Olefine (zum Beispiel Ethylen, Propylen), Allyle (Allyl, 2-Methallyl), solvatisierenden Lösungsmitteln (Nitrile, lineare oder cyclische Ether, gegebenenfalls N-alkylierte Amide und Lactame, Amine, Phosphine, Alkohole, Carbonsäureester, Sulfonsäureester), Stickstoffmonoxid und Kohlenmonoxid.

Monodentate anionische Liganden können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe Halogenid (F, Cl, Br, I), Pseudohalogenid (Cyanid, Cyanat, Isocyanat) und Anionen von Carbonsäuren, Sulfonsäuren und Phosphonsäuren (Carbonat, Formiat, Acetat, Propionat, Methylsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Phenylsulfonat, Tosylat).

Bidentate nicht-ionische Liganden können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe der linearen oder cyclischen Diolefine (zum Beispiel Hexadien, Cyclooctadien, Norbornadien),

Dinitrile (Malondinitril), gegebenenfalls N-alkylierte Carbonsäurediamide, Diaminen, Diphosphinen, Diolen, Acetonylacetone, Dicarbonsäurediester und Disulfonsäurediester.

Bidentate anionische Liganden können zum Beispiel ausgewählt sein aus der Gruppe der Anionen von Dicarbonsäuren, Disulfonsäuren und Diphosphonsäuren (zum Beispiel von Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Methylendisulfonsäure und Methylen-diphosphonsäure).

Bevorzugte Metallkomplexe sind auch solche, worin E für $-Cl^-$, $-Br^-$, $-I^-$, ClO_4^- , $CF_3SO_3^-$, $CH_3SO_3^-$, HSO_4^- , BF_4^- , $B(Phenyl)_4^-$, $B(C_6F_5)_4^-$, $B(3,5-Bistrifluormethyl-phenyl)_4^-$, PF_6^- , $SbCl_6^-$, AsF_6^- oder SbF_6^- steht.

Insbesondere bevorzugte Metallkomplexe, die besonders für Hydrierungen geeignet sind, entsprechen den Formeln XIII und XIV,



worin

A_1 für eine Verbindung der Formeln Ia oder Ib steht;

Me_1 Rhodium oder Iridium bedeutet;

Y für zwei Olefine oder ein Dien steht;

Z Cl, Br oder I bedeutet; und

E_1^- das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure darstellt.

Für die Verbindungen der Formeln Ia und Ib gelten die zuvor beschriebenen Ausführungsformen und Bevorzugungen.

Bei Y in der Bedeutung als Olefin kann es sich um C_2-C_{12} , bevorzugt C_2-C_6 - und besonders bevorzugt C_2-C_4 -Olefine handeln. Beispiele sind Propen, But-1-en und besonders Ethylen. Das Dien kann 5 bis 12 und bevorzugt 5 bis 8 C-Atome enthalten und es kann sich um offenkettige, cyclische oder polycyclische Diene handeln. Die beiden Olefingruppen des Diens sind bevorzugt durch ein oder zwei CH_2 -Gruppen verbunden. Beispiele sind 1,3-Pentadien, Cyclopentadien, 1,5-Hexadien, 1,4-Cyclohexadien, 1,4- oder 1,5-Heptadien, 1,4- oder 1,5-Cycloheptadien, 1,4- oder 1,5-Octadien, 1,4- oder 1,5-Cyclooctadien und Norbornadien. Bevorzugt stellt Y zwei Ethylen oder 1,5-Hexadien, 1,5-Cyclooctadien oder Norbornadien dar.

In Formel XIII steht Z bevorzugt für Cl oder Br. Beispiele für E₁ in Formel XIV sind ClO₄⁻, CF₃SO₃⁻, CH₃SO₃⁻, HSO₄⁻, BF₄⁻, B(Phenyl)₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, AsF₆⁻ oder SbF₆⁻.

Erfindungsgemässe Rutheniumkomplexe können zum Beispiel der Formel XV entsprechen,



worin

Z Cl, Br oder I bedeutet; A₁ für eine Verbindung der Formeln I oder Ia steht; L für gleiche oder verschiedene Liganden steht; E⁻ das Anion einer Sauerstoffsäure, Mineralsäure oder Komplexsäure ist; S für ein koordinationsfähiges Lösungsmittel als Ligand steht; und a 1 bis 3, b 0 bis 4, c 0 bis 6, d 1 bis 3, e 0 bis 4, f 1 bis 3, g 1 bis 4, h 0 bis 6 und k 1 bis 4 bedeuten, wobei die Gesamtladung des Komplexes neutral ist.

Für die Verbindungen der Formel XV gelten die zuvor dargestellten Bevorzugungen für Z, A₁, L und E⁻. Bei den Liganden L kann es sich zusätzlich um Arene oder Heteroarene (zum Beispiel Benzol, Naphthalin, Methylbenzol, Xylol, Cumol, 1,3,5-Mesitylen, Pyridin, Biphenyl, Pyrrol, Benzimidazol oder Cyclopentadienyl) und Metallsalze mit Lewissäurefunktion (zum Beispiel ZnCl₂, AlCl₃, TiCl₄ und SnCl₄) handeln. Bei den Lösungsmittelliganden kann es sich zum Beispiel um Alkohole, Amine, Säureamide, Lactame und Sulfone handeln.

Komplexe dieser Art sind in der nachfolgend erwähnten Literatur und der darin zitierten Literatur beschrieben:

- D. J. Ager, S. A. Laneman, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1997, 3327 – 3355;
- T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.), Springer, Berlin, 1999, 199-246;
- J. M. Brown in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.), Springer, Berlin, 1999, 122 – 182;
- T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Edition (I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH New York, 2000, 1 – 110;
- N. Zanetti, et al. *Organometallics* **15**, 1996, 860.

Spezifischere Rutheniumkomplexe sind mit entsprechenden Formeln, aber anderen Diphosphinliganden, in der nachfolgenden Literatur beschrieben:

[Ru₃H₆Cl₂(A₁)₆Aren₆] (Amin)_n: EP-A1-0 269 395 und EP-A1-0174 057;
 [Ru₃(A₁)₃]^{E+}, spezifischer [Ru(A₁)]^{E+} und [RuH((A₁))]^{E+}: EP-A1-0 256 634;
 [Ru(A₁)(Carboxylat)₂]: US-A-4 739 084 und AP-A1-0 245 959;
 [Ru(A₁)₂(Lewissäure)](NC₂H₅)₃, [Ru(A₁)₂(Lewissäure)](Acetat): EP-A1-0 307 168;
 [RuZ(Aren)(A₁)]halogenid, [Ru(Z)(Aren)(A₁)]^{E+}: EP-A1-0 366 390;
 [RuZ₂(A₁)(chirales Amin): H. Doucet et al., Angew. Chem. Int. Ed. **37**, 1998, 1703; T. Ohkuma, et al., J. Am. Chem. Soc., **120**, 1998 13529; T. Ohkuma, et al., J. Am. Chem. Soc., **122**, 2000, 6510.
 [RuZ₂(A₁)(Pyridin)₂: O. M. Akotsi et al., Chirality, **12** (2000) 514.

Einige spezifische und bevorzugte Rutheniumkomplexe sind: [Ru(Acetat)₂(A₁)], [Ru(OOCCF₃)₂(A₁)], [RuCl₂(A₁)], [RuBr₂(A₁)], [RuI₂(A₁)], [Ru₂Cl₃(A₁)₂](NEthyl₃), [Ru₂Cl₃(A₁)₂](NEthyl₃)(Xylol), [RuCl(Benzol)(A₁)]Cl, [RuBr(Benzol)(A₁)]Br, [RuI(Benzol)(A₁)]I, [RuCl(p-Cumol)(A₁)]Cl, [RuBr(p-Cumol)(A₁)]Br, [RuI(p-Cumol)(A₁)]I, [Ru(2-methallyl)₂(A₁)], [RuCl₂(PhenylCN)₂(A₁)], [Ru(A₁)(AcO)₂(Ethanol)₂], [(Cp)Ru(A₁)]Cl, [(Cp)Ru(A₁)]PF₆, [RuCl(PPhenyl₃)(A₁)₂(η-Cl)₂], [RuCl₂(A₁)(dpen)], und [RuCl₂(A₁)(daipen)]. Cp steht für Cyclopentadienyl. dpen und daipen steht für ein chirales Ethylendiamin, zum Beispiel 1,2-Diphenylethylen-1,2-diamin oder 1,1-Di(p-methoxyphenyl)2-isopropyl-ethylen-1,2-diamin.

Die erfindungsgemässen Metallkomplexe werden nach in der Literatur bekannten Methoden hergestellt (siehe auch US-A-5,371,256, US-A-5,446,844, US-A-5,583,241, und E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis I bis III, Springer Verlag, Berlin, 1999, und darin zitierte Literatur).

Die erfindungsgemässen Metallkomplexe stellen homogene Katalysatoren oder unter den Reaktionsbedingungen aktivierbare Katalysatorvorläufer dar, die für asymmetrische Additionsreaktionen an prochirale, ungesättigte, organische Verbindungen eingesetzt werden können.

Die Metallkomplexe können zum Beispiel zur asymmetrischen Hydrierung (Addition von Wasserstoff) von prochiralen Verbindungen mit Kohlenstoff/Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-/Heteroatomdoppelbindungen verwendet werden. Derartige Hydrierungen mit löslichen homogenen Metallkomplexen sind zum Beispiel in Pure and Appl. Chem., Vol. 68, No. 1, pp. 131-138 (1996) beschrieben. Bevorzugte zu hydrierende ungesättigte Verbindungen ent-

halten die Gruppen C=C, C=N und/oder C=O. Für die Hydrierung werden erfindungsgemäss bevorzugt Metallkomplexe von Ruthenium, Rhodium und Iridium verwendet.

Die erfindungsgemässen Metallkomplexe können auch als Katalysatoren zur asymmetrischen Hydroborierung (Addition von Borhydriden) von prochiralen organischen Verbindungen mit Kohlenstoff/Kohlenstoffdoppelbindungen eingesetzt werden. Derartige Hydroborierungen sind zum Beispiel von Tamio Hayashi in E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I bis III*, Springer Verlag, Berlin, 1999, Seiten 351 bis 364 beschrieben. Geeignete Borhydride sind zum Beispiel Katecholborane. Die chiralen Borverbindungen können in Synthesen eingesetzt und/oder in an sich bekannter Weise zu anderen chiralen organischen Verbindungen umgesetzt werden, die wertvolle Bausteine für die Herstellung chiraler Zwischenprodukte oder Aktivsubstanzen darstellen. Ein Beispiel für eine solche Umsetzung ist die Herstellung von 3-Hydroxy-tetrahydrofuran (gemäss DE 19,807,330).

Die erfindungsgemässen Metallkomplexe können auch als Katalysatoren zur asymmetrischen Hydrosilylierung (Addition von Silanen) von prochiralen organischen Verbindungen mit Kohlenstoff/Kohlenstoff- oder Kohlenstoffheteroatomdoppelbindungen eingesetzt werden. Derartige Hydrosilylierungen sind zum Beispiel von G. Pioda und A. Togni in *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 3093 oder von S. Uemura, et al. in *Chem. Commun.* 1996, 847 beschrieben. Geeignete Silane sind zum Beispiel Trichlorsilan oder Diphenylsilan. Zur Hydrosilylierung von zum Beispiel C=O- und C=N-Gruppen verwendet man bevorzugt Metallkomplexe von Rhodium und Iridium. Zur Hydrosilylierung von zum Beispiel C=C-Gruppen verwendet man bevorzugt Metallkomplexe von Palladium. Die chiralen Silylverbindungen können in Synthesen eingesetzt und/oder in an sich bekannter Weise zu anderen chiralen organischen Verbindungen umgesetzt werden, die wertvolle Bausteine für die Herstellung chiraler Zwischenprodukte oder Aktivsubstanzen darstellen. Beispiele für solche Umsetzungen sind die Hydrolyse zu Alkoholen.

Die erfindungsgemässen Metallkomplexe können auch als Katalysatoren für asymmetrische allylische Substitutionsreaktionen (Addition von C-Nukleophilen an Allylverbindungen) eingesetzt werden. Derartige Allylierungen sind zum Beispiel von A. Pfaltz und M. Lautens in E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I bis III*, Springer Verlag, Berlin, 1999, Seiten 833 bis 884 beschrieben. Geeignete Vorläufer für Allylverbindungen sind zum Beispiel 1,3-Diphenyl-3-acetoxy-1-propen oder 3-Acetoxy-1-cyclohexen. Für diese Reaktion verwendet man bevorzugt Metallkomplexe von Palladium. Die

chiralen Allylverbindungen können in Synthesen zur Herstellung von chiralen Zwischenprodukten oder Aktivsubstanzen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemässen Metallkomplexe können auch als Katalysatoren zur asymmetrischen Aminierung (Addition von Aminen an Allylverbindungen) oder Veretherung (Addition von Alkoholen oder Phenolen an Allylverbindungen) eingesetzt werden. Derartige Aminierungen und Veretherungen sind zum Beispiel von von A. Pfaltz und M. Lautens in E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I bis III*, Springer Verlag, Berlin, 1999, Seiten 833 bis 884 beschrieben. Geeignete Amine sind neben Ammoniak primäre und sekundäre Amine. Geeignete Alkohole sind Phenole und aliphatische Alkohole. Zur Aminierung oder Veretherung der Allylverbindungen verwendet man bevorzugt Metallkomplexe von Palladium. Die chiralen Amine und Ether können in Synthesen zur Herstellung von chiralen Zwischenprodukten oder Aktivsubstanzen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemässen Metallkomplexe können auch als Katalysatoren zur asymmetrischen Isomerisierung verwendet werden, siehe M. Beller et al. in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Band 1, Wiley-VCH, Weinheim 1998, Seiten 147-156.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemässen Metallkomplexe als homogene Katalysatoren zur Herstellung chiraler organischer Verbindungen durch asymmetrische Anlagerung von Wasserstoff, Borhydriden oder Silanen an eine Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatommehrfachbindung in prochiralen organischen Verbindungen, oder die asymmetrische Addition von C-Nukleophilen oder Aminen an Allylverbindungen.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung chiraler organischer Verbindungen durch asymmetrische Anlagerung von Wasserstoff, Borhydriden oder Silanen an eine Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatommehrfachbindung in prochiralen organischen Verbindungen, oder die asymmetrische Addition von C-Nukleophilen, Alkoholen oder Aminen an Allylverbindungen in Gegenwart eines Katalysators, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Anlagerung in Gegenwart katalytischer Mengen wenigstens eines erfindungsgemässen Metallkomplexes durchführt.

Bevorzugte zu hydrierende prochirale, ungesättigte Verbindungen können ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene Gruppen C=C, C=N und/oder C=O, in offenkettigen oder cycli-

schen organischen Verbindungen enthalten, wobei die Gruppen C=C, C=N und/oder C=O Teil eines Ringsystems sein können oder exocyclische Gruppen darstellen. Bei den prochiralen ungesättigten Verbindungen kann es sich um Alkene, Cycloalkene, Heterocycloalkene, sowie um offenkettige oder cyclische Ketone, Ketimine und Kethydrazone handeln. Sie können zum Beispiel der Formel XV entsprechen,



(XVI),

worin R_{15} und R_{16} so ausgewählt sind, dass die Verbindung prochiral ist, und unabhängig voneinander einen offenkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest oder Heterokohlenwasserstoffrest mit Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe O, S und N darstellen, die 1 bis 30 und bevorzugt 1 bis 20 C-Atome enthalten;

D für O oder einen Rest der Formeln $CR_{17}R_{18}$ oder NR_{19} steht;

R_{17} und R_{18} unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung wie R_{15} und R_{16} haben,

R_{19} Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_{12} -Alkoxy, C_3 - C_{12} -Cycloalkyl, C_3 - C_{12} -Cycloalkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_{11} -Heterocycloalkyl, C_3 - C_{11} -Heterocycloalkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_6 - C_{14} -Aryl, C_5 - C_{13} -Heteroaryl, C_7 - C_{16} -Aralkyl oder C_6 - C_{14} -Heteroaralkyl bedeutet,

R_{15} und R_{16} zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen Kohlenwasserstoffring oder Heterokohlenwasserstoffring mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;

R_{15} und R_{17} je zusammen mit der C=C-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen Kohlenwasserstoffring oder Heterokohlenwasserstoffring mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;

R_{15} und R_{19} je zusammen mit der C=N-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen Kohlenwasserstoffring oder Heterokohlenwasserstoffring mit 3 bis 12 Ringgliedern bilden;

die Heteroatome in den heterocyclischen Ringen ausgewählt sind aus der Gruppe O, S und N;

und R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} und R_{19} unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Cyclohexyl, C_6 - C_{10} -Aryl, C_7 - C_{12} -Aralkyl, C_1 - C_4 -Alkyl- C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_4 -Alkyl- C_7 - C_{12} -Aralkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_7 - C_{12} -Aralkyl, -OH, =O, $-NR_{21}R_{22}$, -CO-OR₂₀, oder -CO-NR₂₁R₂₂ substituiert sind, worin R_{20} für H, ein Alkalimetall, C_1 - C_6 -Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl steht, und R_{21} und R_{22} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl darstellen, oder R_{21} und R_{22} zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxapentylen bedeuten.

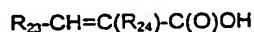
Beispiele und Bevorzugungen für Substituenten sind zuvor genannt worden.

Bei R_{15} und R_{16} kann es sich zum Beispiel um C_1 - C_{20} -Alkyl und bevorzugt C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_{20} -Heteroalkyl und bevorzugt C_1 - C_{12} -Heteroalkyl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N, C_3 - C_{12} -Cycloalkyl und bevorzugt C_4 - C_8 -Cycloalkyl, C-gebundenes C_3 - C_{11} -Heterocycloalkyl und bevorzugt C_4 - C_8 -Heterocycloalkyl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N, C_3 - C_{12} -Cycloalkyl- C_1 - C_6 -Alkyl und bevorzugt C_4 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_{11} -Heterocycloalkyl- C_1 - C_6 -Alkyl und bevorzugt C_4 - C_8 -Heterocycloalkyl- C_1 - C_6 -Alkyl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N, C_5 - C_{14} -Aryl und bevorzugt C_6 - C_{10} -Aryl, C_5 - C_{13} -Heteroaryl und bevorzugt C_5 - C_9 -Heteroaryl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N, C_7 - C_{15} -Aralkyl und bevorzugt C_7 - C_{11} -Aralkyl, C_6 - C_{12} -Heteroaralkyl und bevorzugt C_6 - C_{10} -Heteroaralkyl mit Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe O, S und N.

Wenn R_{15} und R_{16} , R_{15} und R_{17} , oder R_{15} und R_{19} je zusammen mit der Gruppe, an die sie gebunden sind, einen Kohlenwasserstoffring oder Heterokohlenwasserstoffring bilden, so enthält der Ring bevorzugt 4 bis 8 Ringglieder. Der Heterokohlenwasserstoffring kann zum Beispiel 1 bis 3, und vorzugsweise ein oder zwei Heteroatome enthalten.

R_{19} bedeutet bevorzugt Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_4 - C_8 -Cycloalkyl, C_4 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl, C_4 - C_{10} -Heterocycloalkyl, C_4 - C_{10} -Heterocycloalkyl- C_1 - C_4 -Alkyl, C_6 - C_{10} -Aryl, C_5 - C_9 -Heteroaryl, C_7 - C_{12} -Aralkyl und C_5 - C_{13} -Heteroaralkyl.

Einige Beispiele für ungesättigte organische Verbindungen sind Acetophenon, 4-Methoxyacetophenon, 4-Tri-fluormethylacetophenon, 4-Nitroacetophenon, 2-Chloracetophenon, entsprechende gegebenenfalls N-substituierte Acetophenonbenzylimine, unsubstituiertes oder substituiertes Benzocyclohexanon oder Benzocyclopentanon und entsprechende Imine, Imine aus der Gruppe unsubstituiertes oder substituiertes Tetrahydrochinolin, Tetrahydropyridin und Dihydropyrrrol, und ungesättigte Carbonsäuren, ester, -amide und -salze wie zum Beispiel α - und gegebenenfalls β -substituierte Acrylsäuren oder Crotonsäuren. Bevorzugte Carbonsäuren sind solche der Formel



sowie ihre Salze, Ester und Amide, worin R_{23} C_1 - C_6 -Alkyl, unsubstituiertes oder mit 1 bis 4 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy substituiertes C_3 - C_8 -Cycloalkyl, oder unsubstituiertes oder mit 1 bis 4 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy sub-

stituiertes C₆-C₁₀-Aryl und bevorzugt Phenyl darstellt, und R₂₄ lineares oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl (zum Beispiel Isopropyl), unsubstituiertes oder wie zuvor definiert substituiertes Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder geschütztes Amino (zum Beispiel Acetylamino) bedeutet.

Weitere geeignete Substrate für die Hydrierung sind zum Beispiel prochirale Allylalkohole und β -Enamide. Besonders geeignete Substrate für die Hydrierung mit Rutheniumkomplexen sind zum Beispiel prochirale α - und β -Ketocarbonsäuresalze, -ester und -amide, 1,3-Diketone und prochirale Ketone, α - und β -Alkoxy- und α - und β -Hydroxyketone, α - und β -Haloketone, und α - und β -Aminoketone.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei tiefen oder erhöhten Temperaturen, zum Beispiel Temperaturen von -20 bis 150 °C, bevorzugt von -10 bis 100 °C, und besonders bevorzugt von 10 bis 80 °C durchgeführt werden. Die optischen Ausbeuten sind im allgemeinen bei tieferer Temperatur besser als bei höheren Temperaturen.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei Normaldruck oder Überdruck durchgeführt werden. Der Druck kann zum Beispiel von 10⁵ bis 2x10⁷ Pa (Pascal) betragen. Hydrierungen werden bevorzugt bei Überdruck durchgeführt.

Katalysatoren werden bevorzugt in Mengen von 0,00001 bis 10 Mol-%, besonders bevorzugt 0,0001 bis 10 Mol-%, und insbesondere bevorzugt 0,001 bis 5 Mol-% verwendet, bezogen auf die zu hydrierende Verbindung.

Die Herstellung der Katalysatoren sowie Hydrierungen und Anlagerung können ohne oder in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt werden, wobei ein Lösungsmittel oder Gemische von Lösungsmitteln eingesetzt werden können. Geeignete Lösungsmittel sind zuvor genannt worden.

Die Reaktionen können in Gegenwart von Cokatalysatoren durchgeführt werden, zum Beispiel quaternären Ammoniumhalogeniden (Tetrabutylammoniumiodid) und/oder in Gegenwart von Protonensäuren; zum Beispiel Mineralsäuren, durchgeführt werden (siehe zum Beispiel US-A-5,371,256, US-A-5,446,844 und US-A-5,583,241 und EP-A-0 691 949). Die Cokatalysatoren sind besonders für Hydrierungen geeignet.

Die als Katalysatoren verwendeten Metallkomplexe können als getrennt hergestellte isolierte Verbindungen zugegeben werden, oder auch in situ vor der Reaktion gebildet und dann mit dem zu hydrierenden Substrat vermischt werden. Es kann vorteilhaft sein, bei der Reaktion unter Verwendung von isolierten Metallkomplexen zusätzlich Liganden zuzugeben, oder bei der in situ Herstellung einen Überschuss der Liganden einzusetzen. Der Überschuss kann zum Beispiel 1 bis 10 und vorzugsweise 1 bis 5 Mol betragen, bezogen auf die zur Herstellung verwendete Metallverbindung. Für die in situ Herstellung der Katalysatoren können auch Salze der Diphosphinliganden verwendet werden, zum Beispiel Halogenide oder Tetrafluoroborate.

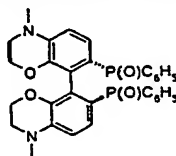
Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen so durchgeführt, dass man den Katalysator vorlegt und dann das Substrat, gegebenenfalls Reaktionshilfsmittel und die anzulagernde Verbindung zugeibt, und danach die Reaktion startet. Gasförmige anzulagernde Verbindungen, wie zum Beispiel Wasserstoff oder Ammoniak, werden vorzugsweise aufpresst. Das Verfahren kann in verschiedenen Reaktortypen kontinuierlich oder satzweise durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäss herstellbaren chiralen organischen Verbindungen sind aktive Substanzen oder Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Substanzen, insbesondere im Bereich der Herstellung von Pharmazeutika und Agrochemikalien. So wirken z.B. o,o-Dialkylarylketaminderivate, insbesondere solche mit Alkyl- und/oder Alkoxyalkylgruppen, als Fungizide, besonders als Herbizide. Bei den Derivaten kann es sich um Aminsalze, Säureamide, z.B. von Chloressigsäure, tertiäre Amine und Ammoniumsalze handeln (siehe z.B. EP-A-0 077 755 und EP-A-0 115 470).

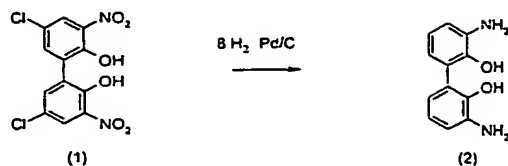
Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

A) Herstellung von Zwischenprodukten

Beispiel A1: Herstellung von Verbindungen der Formel:

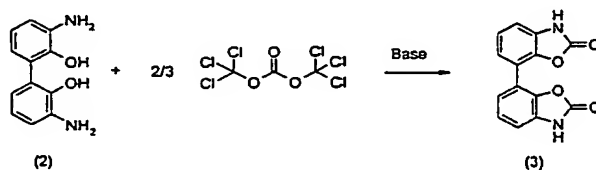


a) Herstellung von 2,2'-Dihydroxy-3,3'-diaminobiphenyl (2):

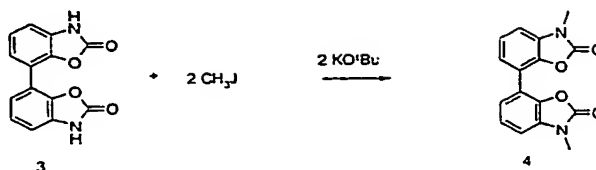


10 g Niclofolan (1) werden in 100 ml Tetrahydrofuran (THF) und 17,6 g Triethylamin gelöst. Nach Zugabe von 4 g Palladiumkohle 5% und weiteren 4 g nach 40 h wird während total etwa 88 Stunden (h) bis zur Sättigung hydriert. Die über Hyflo filtrierte Lösung wird ohne einzuengen sofort weiterverarbeitet. Angenommene Ausbeute an (2): 100%. R_f 0,11 (CH₂Cl₂/Methanol/NH₄OH 25% (60:10:1)). ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 6,68 (2 H, m), 6,48 (4 H, m).

b) Herstellung von Verbindung (3):



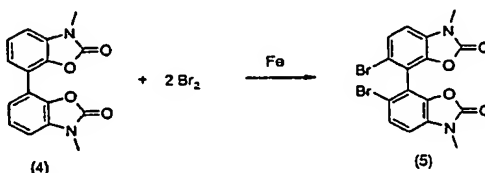
Zur filtrierten Lösung aus der Hydrierung enthaltend (2), die bereits genügend Triethylamin enthält, wird unter Eiskühlung rasch eine Lösung von 5,67 g Triphosgen in 10 ml THF getropft. Man gerührt bei zunächst 0°C während 30 Minuten und anschliessend bei Raumtemperatur (RT) während 1 Stunde. Das Produkt wird mit Wasser gefällt, mit 4N HCl angesäuert und dann abfiltriert. Die getrockneten Kristalle werden mit Methanol digeriert und abgenutscht. Man erhält 4,9 g braune Kristalle der Verbindung (3) (64% der Theorie), Schmelzpunkt. >270 °C; R_f 0,45 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 25% (60:10:1)). ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 11,85 (2 H, s), 7,35 (2 H, d), 7,29 (2 H, t), 7,15 (2 H, d).

c) Herstellung der Verbindung (4):

35 g des Carbamats (3) werden in 700 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und bei 15 – 20 °C (Eisbad) portionsweise mit 32,2 g Kalium-tert.-butylat versetzt. Nach einer Stunde rühren bei RT wird bei 8 °C 17,9 ml Methyljodid zugegeben. Die Temperatur steigt dabei auf 12°C. Es wird während 2 Tagen bei RT gerührt und dann nochmals je 0,1 Äquivalente Base und Methyljodid zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei RT und nachfolgendem kurzem Erwärmen auf 50 °C wird die Suspension eingengt. Der Rückstand wird mit etwa 500 ml Wasser verrührt und abgenutscht. Man erhält 37,07 g der Verbindung (4) in Form eines feinen braunen Pulvers (96% der Theorie).

Schmelzpunkt >270°C; R_f 0,60 (Toluol/Ethylacetal/CH₂Cl₂/Ameisensäure (24:40:40:4).

¹H-NMR (300 MHz, (CDCl₃): 7,59 (2 H, d), 7,40 (2 H, t), 7,0 (2 H, d), 3,45 (6H, s).

d) Herstellung von Verbindung (5):

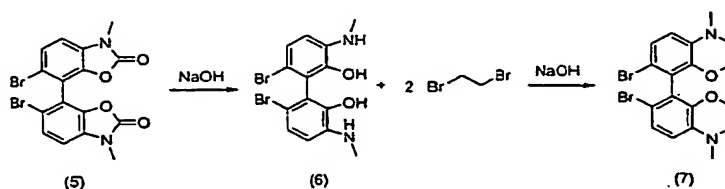
37 g des methylierten Carbamats (4) werden bei 200°C in 260 ml Nitrobenzol gelöst. Nach Zusatz von 250 mg Eisenpulver werden 14 ml Brom in wenig Nitrobenzol gelöst, während 25 Minuten bei 150-180 °C zugetropft und bei 160 °C-100 °C 2 h gerührt. Es werden nun weitere 5 ml Brom nachgegeben und während 1h bei 80 °C weitergerührt. Nach Abkühlen auf RT, wobei das Produkt auszufallen beginnt, wird durch Zugabe von 300 ml Petrolether und 300 ml Diethylether und anschließender Filtration praktisch quantitativ das Rohprodukt isoliert. Dieses wird kurz mit 150 ml Acetonitril erhitzt und dann bei RT abgenutscht. Nach

Trocknen am Hochvakuum/80 °C erhält man 37,1 g (65% der Theorie) des isomerenreinen Produktes (5) als braune feine Kristalle.

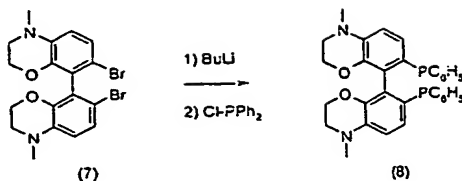
Schmelzpunkt >270 °C; R_f 0,65 (Toluol/Ethylacetat/CH₂Cl₂/Ameisensäure (24:40:40:4)).

¹H-NMR (300 MHz, (CDCl₃): 7,56 (2 H, d), 6,95 (2 H, d), 3,43 (6 H, s).

e) Herstellung von Verbindung (7):



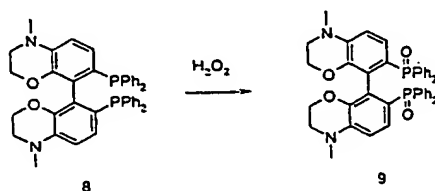
38 g des Dibromocarbamats (5) werden zusammen mit 400 mg 2,6-Di-*t*-butyl-4-methylphenol (BHT) in 590 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) bei 95 °C gelöst und unter Argon / Lichtausschluss mit 200 ml 2 N Natronlauge während 15-30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt (HPLC Kontrolle). Die so erhaltene Aminophenol-Zwischenstufe (6) wird sofort weiterverarbeitet, zunächst gekühlt und bei 7 °C Innentemperatur mit 144 ml Dibromethan versetzt. Nach 10 Minuten wird das Eisbad entfernt und bei RT 21 h weitergerührt. Dann lässt man 2 h bei 95 °C reagieren. Das mit Wasser verdünnte Reaktionsgemisch extrahiert man 2x mit CH₂Cl₂ und wäscht mit 2x Wasser nach. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, und bis zur Trockne eingedampft. 56 g Rohprodukt werden an 500g Kieselgel (40-63 µm) getrennt mit CH₂Cl₂ / Petrolether (4:1). Die Substanz wird danach in 60g Kieselgel aufgenommen (CH₂Cl₂). Die vereinigten reinen Fraktionen (22,5 g) werden noch mit kaltem Methanol digeriert, abgenutscht und 3 Tage bei 50 °C am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 20,9 g reine weiße Kristalle der Verbindung (7) (55% der Theorie). Schmelzpunkt 211-213 °C; R_f 0,39 [CH₂Cl₂/Petrolether (30-50 4:1)]. ¹H-NMR (300 MHz, (CDCl₃): 7,12 (2 H, d), 6,58 (2 H, d), 4,23 (4 H, t), 3,38 – 3,28 (4 H, m), 2,95 (6 H, m).

f) Herstellung von Verbindung (8):

Zu einem Gemisch von 3 g der Dibromverbindung (7) und 1,8 ml (Tetramethylethylendiamin (TMEDA) in 50 ml Toluol wird unter Rühren bei 0-5 °C langsam 10 ml n-Butylli (1,6 molare Lösung in Hexan) zugetropft. Das Gemisch wird bei dieser Temperatur während 30 Minuten gerührt. Anschliessend wird das Gemisch auf -60 °C gekühlt und es werden 4,2 ml Chlordinodiphenylphosphin unter Rühren innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei -60 °C lässt man das Reaktionsgemisch im Kühlbad unter Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die resultierende Suspension wird mit Methylenchlorid versetzt und filtriert. Die Lösung wird mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung und Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man versetzt unter Rühren mit Ethylacetat, bis das Produkt ausfällt. Dieses wird abfiltriert, mit Methanol / Ethylacetat (5 : 1) gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt (8) wird als weisses Pulver erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,28-6,95 (20 H, m); 6,55 (4 H, m_s); 3,73-3,64 (2 H, ²J=10,5, m); 3,50 (2 H, ddd, ³J=7,5, 3,5); 3,16 (2 H, ddd, ²J=10,5, ³J=7,5, 3,5); 2,81-2,78 (2 H, m); 2,78 (6 H, s).

³¹P-NMR (121.5 MHz, CDCl₃): -14.9

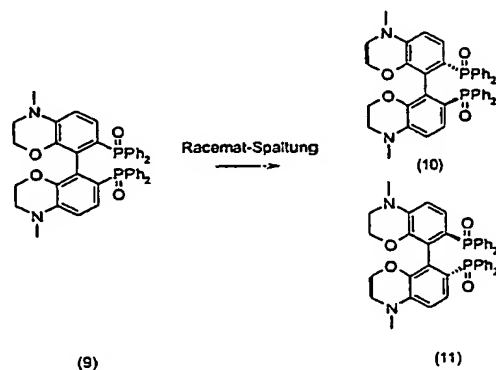
g) Herstellung von Verbindungen der Formel (9), Ph steht für Phenyl:

Zu einem Gemisch von 1,8 g des Diphosphins (8) in 25 ml THF werden bei 0-5 °C langsam 0,6 ml Wasserstoffperoxid (30% in Wasser) zugetropft. Die Reaktion ist exotherm. Nach Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch 10 Minuten bei 0-5 °C gerührt, dann lässt man langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt (9) als heller fester Schaum erhalten.

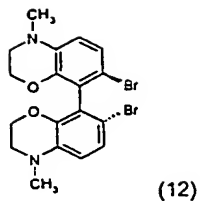
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,65-7,55 (4 H, m); 7,45-7,21 (12 H, m); 7,21-7,09 (4 H, m); 6,55 (2 H, d_{AB}, ³J=15,0, 7,5); 6,35 (2 H, d_{AB}, ³J=7,5, ⁴J=3,5); 3,60 (2 H, ddd, ²J=11,3, ³J=3,5); 3,41 (2 H, ddd, ²J=11,25, ³J=7,5, 3,5); 3,13 (2 H, ddd, ²J=11,3, ³J=3,5); 2,85 (2 H, ddd, ²J=11,3, ³J=3,5); 2,77 (6 H, s).

³¹P-NMR (121,5 MHz, CDCl₃): + 30,93.

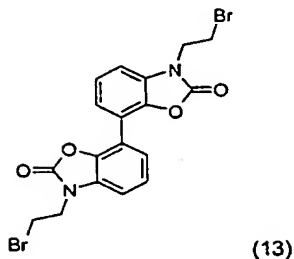
h) Enantiomerentrennung der Verbindungen (9):



Die Racematspaltung wird über präparative Säulenchromatographie (HPLC), Säule Chiracell OD 250 x 50 mm, Partikelgrösse = 10 mm durchgeführt. Als Eluent wird Hexan / Isopropanol (55 : 45) verwendet.

Beispiel A2: Herstellung von

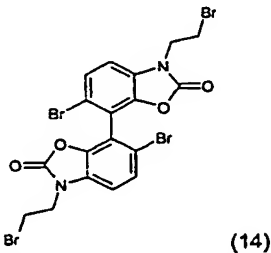
a) Herstellung von



Eine Lösung von 20g Verbindung 3 in 150ml DMF wird 15 Minuten mit 22,6g Kaliumcarbonat verrührt. Dann werden 64ml Dibromethan zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand mit Wasser digeriert, getrocknet und durch nochmaliges Digerieren mit Acetonitril gereinigt. Man erhält 13 als violett-braunes feines Pulver.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,60 (dd, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,10 (dd, 2H), 4,30 (t, 4H), 3,71 (t, 4H).

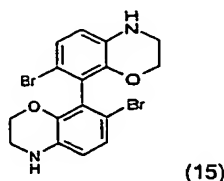
b) Herstellung von



9,9 g 13 werden in 90 ml Dichlormethan suspendiert und mit 115mg Eisenspulver und 2,6 ml Brom versetzt. Nach 3 Tagen Rühren wird zusätzliche 0,5 ml Brom zugegeben und nach weiteren 5 Tagen Rühren wird das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Die flüssige Phase wird

vom teerartigen Rückstand abgegossen und mit Wasser und NaHSO_3 Lösung gewaschen. Dann wird einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Aktivkohle und Kieselgel verrührt, abfiltriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Durch Digerieren in Ethylacetat erhält man 14 als hellrosa Kristalle.
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,57 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,26 (dt, 4H), 3,70 (t, 4H).

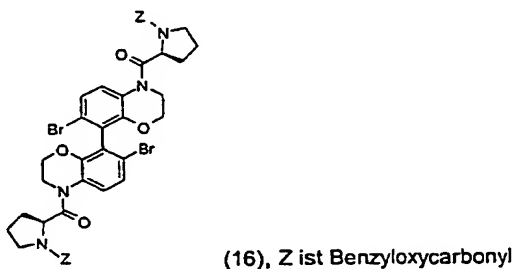
c) Herstellung von



Zu einer Suspension von 513 g 14 und 1 g 2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-phenol (BHT) in 3 l Methanol und 3l THF werden innerhalb 10 Minuten 846 ml wässrige Natronlauge (25%) zugegeben. Die Temperatur steigt dabei auf 45 °C, man heizt weiter bis zum Rückfluss und rührt 5h bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer teilweise eingengt, mit 1,7 l Wasser versetzt, abgenutscht und mit Wasser und wenig Methanol gewaschen. Man erhält 15 als braunes Pulver.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 6,91 (d, 2H), 6,50 (d, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,25 (q, 4H).

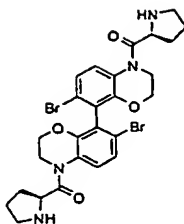
d) Herstellung von



37,44 g Verbindung 15 und 36,1 ml Hünig Base werden in 300 ml Dichlormethan gerührt. Unter Kühlung (0-5°C) wird eine Lösung von 51,75 g (S)-Z-Prolinsäurechlorid in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Man rührt über Nacht und wäscht das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 1N HCl. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle und etwas Kieselgel verrührt, abgenutscht und am Rotationsverdampfer eingengt. Dabei werden 78g 16 als hellbrauner Schaum erhalten.

$R_f = 0,33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton } 9:1$).

e) Herstellung von



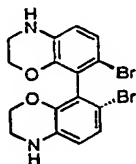
Diastereomere (17) und (18)

Zu einer Lösung von 76,8 g Verbindung 16 in 250ml Eisessig werden 130ml HBr / Eisessig 33% gegeben. Sobald die Mischung aufhört zu schäumen (15 Minuten) wird diese am Rotationsverdampfer eingengt, anschliessend mit Toluol coevaporiert und schliesslich 20 Minuten bei 80°C mit Acetonitril verrührt. Bei RT wird die erstarrte Masse gut zerstoßen und abgenutscht. Man erhält auf diese Weise das Dihydrobromid der Verbindungen 17/18 welches frei ist von Benzylbromid. Das Amin wird durch Extraktion mit wässriger Na_2CO_3 -Lösung gegen $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 9:1$ freigesetzt. Durch Säulenchromatographie an 1,1kg Kieselgel 40-63 μm , (Eluiermittel CH_2Cl_2 / Methanol / NEt_3 100 : 10 : 3) erhält man praktisch quantitativ die beiden reinen Diastereomeren 17 und 18.

$^1\text{H NMR}$ 18 ($\text{DMSO}-d_6$): 7,90 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 4,23 (q, 4H), 4,06 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,69 (m, 4H).

R_f 17 = 0,35; R_f 18 = 0,20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}/\text{NH}_4\text{OH } 25\% = 80:10:1$)

f) Herstellung von

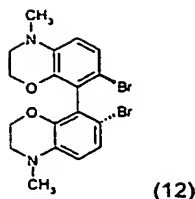


(19)

Zu einer Lösung von 20,0 g Verbindung 18 in 200ml Methanol und 20 ml THF, werden 17,1 ml wässrige Natronlauge (50%) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Dabei kristallisiert das Produkt aus. Es wird abgenutscht und mit Methanol gewaschen. Das gewünschte Produkt 19 wird als rosa Kristallnadeln erhalten.

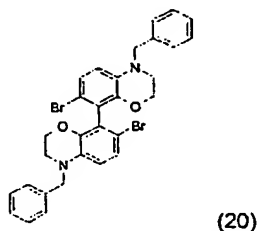
$R_f = 0,45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Isopropanol } 20:1$).

e) Herstellung von



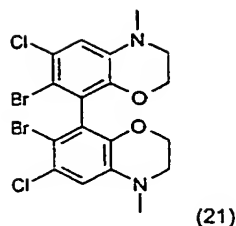
Zu einer Suspension von 10,53 g Verbindung 19 in 130ml Methanol und 25 ml THF werden unter Rühren 4ml wässrige Salzsäure 37% und 7,5 ml Formalin 36% gegeben. Unter Kühlung (0-5°C) werden portionenweise 3,4 g Natriumcyanoborhydrid zugegeben und anschließend 2h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt. Dann wird es zweimal mit Dichlormethan gegen Wasser extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Nach Trocknen über Blaugel am Hochvakuum bei 70 °C erhält man 20 als weissen Schaum.

¹H NMR (CDCl₃): 7,13 (d, 2H), 6,57 (d, 2H), 4,23 (t, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,90 (s, 6H).

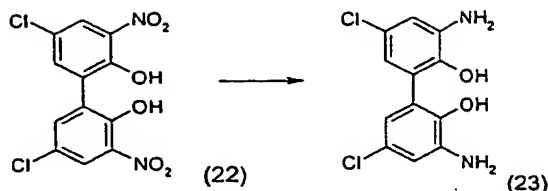
Beispiel A3: Herstellung von

0,5 g Verbindung 15 wird mit 442 µl Hünigbase und 307 µl Benzylbromid in 10ml DMF bei 60 °C 10 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser / Diethylether extrahiert, die organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird an 14 g Kieselgel 40-63µm chromatographiert (Eluiermittel: Petrolether / Ethylacetat 4:1). Nach Digerieren mit Methanol erhält man 20 als bräunlichen Schaum.

¹H NMR (CDCl₃): 7,30 (m, 10H), 7,08 (d, 2H), 6,60 (d, 2H), 4,46 (s, 4H), 4,23 (t, 4H), 3,37 (m, 4H).

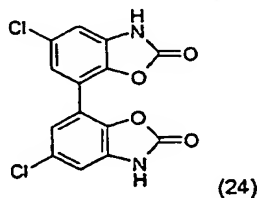
Beispiel A4: Herstellung von

a) Herstellung von



Eine Lösung von 6 g (19,4 mmol) Verbindung 22 wird in Gegenwart von 1,35 g Raney-Nickel (mit Ethanol benetzt) bei Raumtemperatur unter intensivem Rühren mit 1 bar Wasserstoff hydriert. Nach 1,5 h kommt die Hydrierung zum Stillstand (keine Wasserstoffaufnahme mehr). Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält ein bräunliches kristallines Produkt in quantitativer Ausbeute. Die Hydrierlösung kann auch ohne Aufarbeitung für die nächste Stufe verwendet werden.
¹H-NMR (DMSO): 6,64 (d), 6,35 (d).

b) Herstellung von

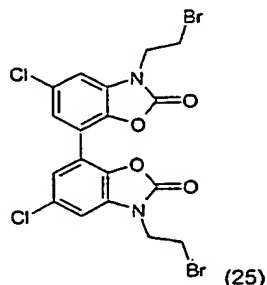


Zu einer Lösung von 14,2 g (50 mmol) Verbindung 23 in 300 ml THF werden unter Rühren unter Argon zunächst 20,2 g (0,2 mol) Triäthylamin und anschliessend bei 0-5°C eine Lösung von 10,4 g (35 mmol) Triphosgen innert 15 Minuten zugetropft. Nach 30 Minuten Nachrühren wird das Reaktionsgemisch mit 300 ml Wasser versetzt und das THF anschliessend am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die resultierende dunkle Suspension wird abfiltriert,

mit Wasser gewaschen und bei reduziertem Druck bei 60°C im Trockenschrank getrocknet. Das trockene braune Rohprodukt wird mit 100ml Acetonitril versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und getrocknet. Es werden 14,5 g braunes Produkt erhalten (Ausbeute 86%).

¹H-NMR (DMSO): 12,1 (s, breit, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

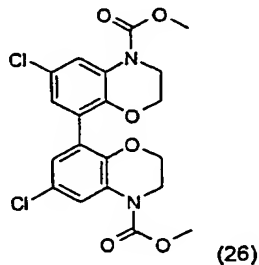
c) Herstellung von



Zu 6,5 g (19,4 mmol) Verbindung 24 in 65 ml DMF werden 35,7 g (190 mmol) 1,2-Dibromethan und 10,8 (78 mmol) Kaliumcarbonat (Pulver) gegeben und das Gemisch während 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das DMF wird anschliessend bei 10 mbar am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt, filtriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei reduziertem Druck bei 40°C während 3 Stunden getrocknet. Es wird ein violettbraunes Rohprodukt erhalten, welches 30 Minuten in 50 ml Acetonitril verührt wird. Die resultierend, deutlich hellere, feine Suspension wird filtriert, mit Acetonitril gewaschen und das Produkt schliesslich bei reduziertem Druck am Rotationsverdampfer getrocknet. Es werden 7,3 g Produkt erhalten (Ausbeute 69%).

¹H-NMR (DMSO): 7,77 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,33 (t, 4H), 3,88 (t, 4H).

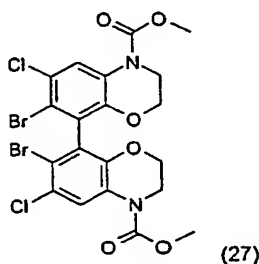
e) Herstellung von



Ein Gemisch von 2,55g (4,6 mmol) Verbindung 25 und 1,05 g (18,5 mmol) Natriummethylat (95%) in 50 ml Methanol wird 1,5 Stunden unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Die resultierende dunkle Lösung wird anschliessend am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Methylenchlorid und 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen und die Wasserphasen einmal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingedampft und getrocknet. Man erhält 2,07 g violetten Schaum (Ausbeute 99%).

¹H-NMR (DMSO): 7,85 (s, breit, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,10 (t, 4H), 3,82 (t, 4H), 3,78 (s, 6H).

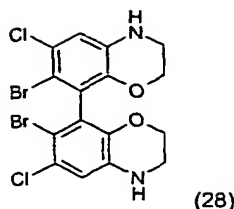
f) Herstellung von



Zu einer Lösung von 3,25 g (7,16 mmol) Verbindung 26 in 75 ml Dichlormethan werden 20 mg Eisenpulver und anschliessend 2,86 g (17,9 mmol) Brom bei Raumtemperatur zugegeben. Nach einer Stunde werden weitere 0,3 g Brom zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird vom dunklen Eisensalz-Rückstand abdekantiert, mit Methylenchlorid verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingedampft. Es werden 3,77 g gelbes kristallines Material erhalten (Ausbeute 86%). Bei Bedarf kann dieses Rohprodukt durch Digerieren in 100 ml Methylenchlorid / 50 ml Essigsäurethylester, abdestillieren des Methylenchlorids bei 600 mbar im Rotationsverdampfer, Abfiltrieren und Waschen mit Essigsäurethylester des ausgefallenen festen Produkts weiter gereinigt werden.

¹H-NMR (CDCl₃): 8,15 (s, breit, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,81 (t, 4H), 3,78 (s, 6H).

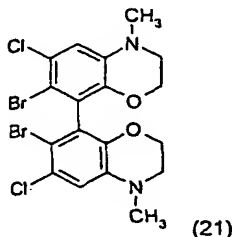
g) Herstellung von



Ein Gemisch von 3,05 g (5 mmol) Verbindung 27, 50 ml Methanol und 50 ml THF wird unter Argon mit 20 ml wässriger Natronlauge (15%) versetzt und während 2,5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Dann werden am Rotationsverdampfer das Methanol und das THF abdestilliert. Die zurückbleibende helle Suspension wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank unter reduziertem Druck bei 50°C getrocknet. Man erhält 2,36 g kristallines Produkt (Ausbeute 95%).

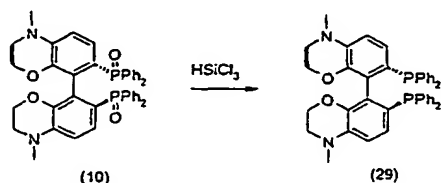
¹H-NMR (DMSO): 6,79 (s, 2H), 6,28 (s, 2H), 4,11 – 3,91 (m, 4H), 3,26 (m, 4H).

h) Herstellung von



Zu 1,98 g (4 mmol) Verbindung 28 in 50 ml Methanol und 5 ml THF werden unter Rühren 1,52 ml (20 mmol) Formaldehyd-Lösung (36%), 0,215 ml (10 mmol) konzentrierte Salzsäure (37%) und 725 mg (11 mmol) Cyanborhydrid portionenweise zugegeben und das Gemisch über Nacht gerührt. Das Methanol und das THF werden am Rotationsverdampfer abdestilliert, die Suspension mit Wasser verdünnt, mit Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und verrührt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen bei 40-50 °C im Trockenschrank werden 2,05 g farbloses, kristallines Produkt erhalten (Ausbeute 98%).

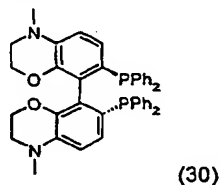
¹H-NMR (CDCl₃): 6,72 (s, 2H), 4,13 (t, 4H), 3,33-3,13 (m, 4H), 2,85 (s, 6H).

B) Herstellung von DiphosphinligandenBeispiel B1: Herstellung des Diphosphinliganden (29), Ph steht für Phenyl

In einem Stahlautoklav werden 200 mg des Diphosphinoxids (10), 5 ml Toluol, 1,6 ml Trichlorsilan und 0,43 ml Triethylamin gegeben, der Autoklav verschlossen und das Reaktionsgemisch während 12 h bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird mit etwas Eis versetzt und mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung und Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt (12) wird durch Flashchromatographie (Kieselgel Merck 60; Laufmittel: Toluol mit 2% Triethylamin) gereinigt und als weisses Pulver erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,28-6,95 (20 H, m); 6,55 (4 H, m_c); 3,73-3,64 (2 H, ²J=10,5, m); 3,50 (2 H, ddd, ³J=7,5, 3,5); 3,16 (2 H, ddd, ²J=10,5, ³J=7,5, 3,5); 2,81-2,78 (2 H, m); 2,78 (6 H, s).

³¹P-NMR (121,5 MHz, CDCl₃): -14,9.

Beispiel B2: Herstellung des Diphosphinliganden 30

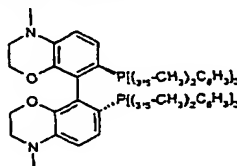
Eine Lösung von 10,23g Verbindung 12 in 140ml trockenem THF und 7.9ml trockenem Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) wird 1h mit 2g Molekularsieb 4A unter Argon verrührt. Anschliessend werden bei -76° bis -64°C 60ml tert.-Butyllithium (1,5m in Pentan) zugetropft und 12 Minuten bei -75° gerührt. Dann wird innerhalb von 1,5 Minuten eine Lösung von 8,1 ml Diphenylchlorphosphin in 25ml THF zugetropft wobei die Temperatur bis

auf -43°C ansteigt. Man lässt auf RT erwärmen und engt dann das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein, extrahiert zweimal zwischen Wasser und Dichlormethan, trocknet die organischen Phasen über Natriumsulfat und dampft am Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird unter Lichtausschluss chromatographiert mit 250g Kieselgel 40-63 μm (überschichtet mit 30g Alox IV), Eluiermittel: Toluol / MTB 98:2 mit 1%NEt₃ und etwas BHT. Die reinen Fraktionen werden am Rotationsverdampfer eingedampft. Allfällige Reste Racemat können durch Lösen in 20ml Ethylacetat/Diethylether und Animpfen mit Racemat wegkristallisiert werden, da in diesem Lösungsmittelgemisch das optisch reine Produkt viel besser löslicher ist als das Racemat. Das Produkt wird noch mit heissem Isopropanol digeriert. Nach dem Abkühlen wird es zerstossen. Das so erhaltene Pulver wird abfiltriert und am Hochvakuum bei 70°C getrocknet. Man erhält das Produkt 30 als ein an der Luft stabiles gelbliches Pulver.

^1H NMR (CDCl_3): 7,0-7,4 (m, 20H), 6,60 (t, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,80 (s, 6H).

^{31}P (CDCl_3): -15,3 (s).

Beispiel B3: Herstellung des Diphosphinliganden 31

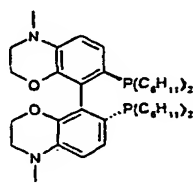


(31)

Es wird wie in Beispiel B2 verfahren unter Verwendung von Di-3,5-xylylchlorphosphin anstelle von Diphenylchlorphosphin. Man erhält das Diphosphin 31 als gelbliches Pulver mit einem Schmelzpunkt von $143-150^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (C_6D_6): 7,47 (d, 4H), 7,36 (d, 4H), 7,24 (dd, 2H), 6,88 (d, 4H), 6,56 (d, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,20 (s, 24H).

^{31}P (C_6D_6): -14.5 (s).

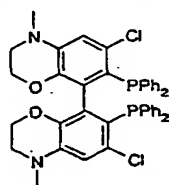
Beispiel B4: Herstellung des Diphosphinliganden 32

(32)

Es wird wie in Beispiel B2 verfahren unter Verwendung von Di-Cyclohexylchlorphosphin anstelle von Diphenylchlorphosphin. Man erhält man das Verbindung 32 als beiges Pulver.

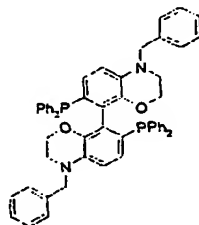
$R_f=0,63$ (CH_2Cl_2 / Methanol / NH_4OH 25% 100:10:1).

ESI-MS: $M+H$ 689.

Beispiel B5: Herstellung des Diphosphinliganden 33

(33)

Es wird wie in Beispiel B2 verfahren unter Verwendung von Verbindung 21 und Diphenylchlorphosphin und erhält Verbindung 33.

Beispiel B6: : Herstellung des Diphosphinliganden 34

(34)

Es wird wie in Beispiel B2 verfahren unter Verwendung von Verbindung 20 und Umsetzung mit Diphenylchlorphosphin.

1H NMR ($CDCl_3$): 7,0-7,4 (m, 30H), 6,50-6,70 (m, 4H), 4,40 (q, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,88 (m, 2H). ^{31}P ($CDCl_3$): -15,1 (s). ESI-MS: $M+H$ 817.

C) Herstellung von Metallkomplexen

Beispiel C1: Herstellung eines Rutheniumkomplexes

1,47 mg (0,0015 mmol) $[\text{RuI}_2(\text{p-Cumol})]_2$ und 2,14 mg (0,0032 mmol) Diphosphinligand (29) gemäss Beispiel B1 werden in ein unter einer Argonatmosphäre stehendes Schlenckgefäss eingetragen. Anschliessend werden 5 ml Ethanol (entgast) dazu gegeben und die Lösung während 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird direkt zur Hydrierung eingesetzt.

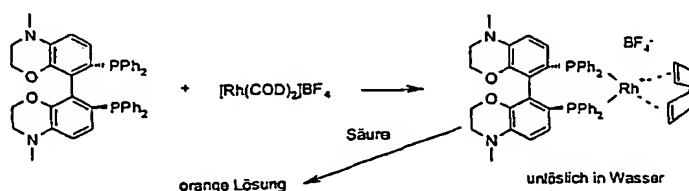
Beispiel C2: Herstellung eines Rutheniumkomplexes

6,3 mg (0,0063 mmol) $[\text{RuI}_2(\text{p-Cumol})]_2$ und 8,8 mg (0,0133 mmol) Diphosphinligand (29) gemäss Beispiel B1 werden in ein unter einer Argonatmosphäre stehendes Schlenckgefäss eingetragen. Anschliessend werden 5 ml Ethanol (entgast) dazu gegeben und die Lösung während 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird direkt zur Hydrierung eingesetzt.

Beispiel C3: Herstellung eines Rutheniumkomplexes

11,4 mg (0,0115 mmol) $[\text{RuI}_2(\text{p-Cumol})]_2$ und 15,9 mg (0,024 mmol) Diphosphinligand (29) gemäss Beispiel B1 werden in ein unter einer Argonatmosphäre stehendes Schlenckgefäss eingetragen. Anschliessend werden 20 ml Ethanol (entgast) dazu gegeben und die Lösung während 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird direkt zur Hydrierung eingesetzt.

Beispiel C4: Herstellung eines wasserlöslichen Rhodium-Komplexes

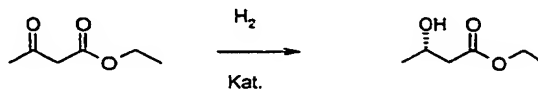


11,6 mg (0,0175 mmol) Ligand (29) und 6,9 mg (0,017 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ werden in einem Schlenk Gefäss mit Magnetrührer unter Argon gesetzt und mit 0,9 ml entgastem Methanol gelöst. Nach 10 Minuten Rühren wird das Methanol im Vakuum bei Raumtemperatur abgezogen. Zum zurückbleibenden roten, festen Rh-Komplex werden 2 ml ent-

gastes Wasser gegeben und intensiv gerührt. Der Komplex löst sich nicht und das Wasser bleibt farblos. Unter Rühren wird anschliessend langsam Methansulfonsäure zugegeben. Dabei beginnt sich der Komplex zu lösen. Nach Zugabe von 320 Mikroliter Methansulfonsäure wird eine klare orange Lösung erhalten, mit der Hydrierungen in wässriger Lösung durchgeführt werden können.

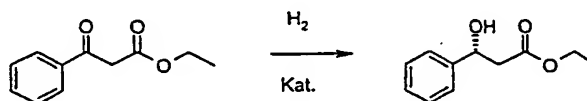
D) Anwendungsbeispiele

Beispiel D1: Hydrierung von 3-Ketobuttersäureethylester



In ein unter Argon stehendes Schlenkgefäss werden nacheinander 30 g Ethylacetocetat, 5 ml entgastes Ethanol und 0,9 ml 1N HCl eingetragen. Diese Lösung und die Karalysatorlösung gemäss Beispiel C1 werden nun nacheinander mittels einer Stahlkapillare in einen unter Argon stehenden 50 ml Stahlautoklaven transferiert. Das Verhältnis s/c (Substrat/Katalysator) beträgt 75'000. Der Autoklav wird verschlossen und mit 4 Spülzyklen (aufpressen auf 20 bar Wasserstoff) wird ein Druck von 50 bar eingestellt. Der Autoklav wird nun auf 80°C aufgeheizt, und nach 30 Minuten wird der Reaktordruck auf 80 bar eingestellt. Der Autoklav wird während 19 h gerührt. Anschliessend wird die Heizung abgestellt und der Autoklav auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Entspannen wird eine rötliche Reaktionslösung isoliert. Der Umsatz beträgt >98% (bestimmt mittels GC und ¹H-NMR). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man quantitativ (R)-Ethyl-3-hydroxybutyrat mit einer Enantiomerenreinheit von 97,1% ee. (bestimmt mittels GC nach Derivatisierung mit Trifluoroessigsäureanhydrid; Säule Lipodex E, 50 m).

Beispiel D2: Hydrierung von Benzoylessigsäureethylester



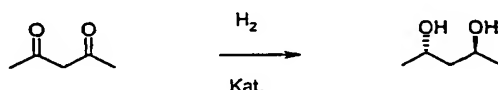
In ein unter Argon stehendes Schlenkgefäss werden nacheinander 0,498 g (2,53 mmol) Ethylbenzoylacetat, 5 ml entgastes Ethanol und 60 µl 1N HCl eingetragen. Diese Lösung

und die Katalysatorlösung gemäss Beispiel C2 werden nun nacheinander mittels einer Stahlkapillare in einen unter Argon stehenden 50 ml Stahlautoklaven transferiert. Das Verhältnis s/c (Substrat/Katalysator) beträgt 200. Der Autoklav wird verschlossen und mit 4 Spülzyklen (aufpressen auf 20 bar Wasserstoff) wird ein Druck von 50 bar eingestellt. Der Autoklav wird nun auf 80°C aufgeheizt, und nach 30 Minuten wird der Reaktordruck auf 80 bar eingestellt. Der Autoklav wird während 21 h gerührt. Anschliessend wird die Heizung abgestellt und der Autoklav auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Entspannen wird eine rötliche Reaktionslösung isoliert. Der Umsatz beträgt >98% (bestimmt mittels GC und ¹H-NMR). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man quantitativ (S)-Ethyl-3-hydroxy-phenylpropionat mit einer Enantiomerenreinheit von 98% ee. (bestimmt mittels HPLC; Säule Chiralcel OD-H, 250 mm, Hexan/i-Propanol 93:7, Flussrate: 0,8 ml/min.).

Vergleichsbeispiel:

Es wird analog Beispiel D2 verfahren. Anstelle des Liganden (29) werden 7,73 mg (0,0133 mmol) (R)-MeObiphep eingesetzt. Der Umsatz beträgt >98%. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man quantitativ (S)-Ethyl-3-hydroxy-phenylpropionat mit einer Enantiomerenreinheit von 92% ee.

Beispiel D3: Hydrierung von Acetylaceton



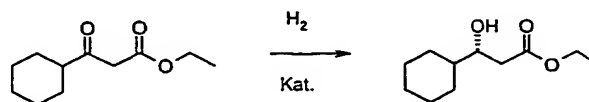
In ein unter Argon stehendes Schlenkgefäss werden nacheinander 0,253 g (2,53 mmol) Acetylaceton, 5 ml entgastes Ethanol und 60 µl 1N HCl eingetragen. Diese Lösung und die Katalysatorlösung gemäss Beispiel C2 werden nun nacheinander mittels einer Stahlkapillare in einen unter Argon stehenden 50 ml Stahlautoklaven transferiert. Das Verhältnis s/c (Substrat/Katalysator) beträgt 200. Der Autoklav wird verschlossen und mit 4 Spülzyklen (aufpressen auf 20 bar Wasserstoff) wird ein Druck von 50 bar eingestellt. Der Autoklav wird nun auf 80°C aufgeheizt, und nach 30 Minuten wird der Reaktordruck auf 80 bar eingestellt. Der Autoklav wird während 16 h gerührt. Anschliessend wird die Heizung abgestellt und der Autoklav auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Entspannen wird eine rötliche Reaktionslösung isoliert. Der Umsatz beträgt >98% (bestimmt mittels GC und ¹H-NMR). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man quantitativ (2R,4R)-Pen-

tan-2,4-diol mit einer Enantiomerenreinheit von 99% ee (Verhältnis dl:meso; 98:2; bestimmt mittels GC nach Derivatisierung mit Trifluoroessigsäureanhydrid; Säule Lipodex E, 50 m).

Beispiel D4: Hydrierung von Benzoylessigsäureethylester

Es wird analog Beispiel D2 verfahren. Anstelle des Liganden (29) werden 10,3 mg (0,0133 mmol) des Diphosphins (31) gemäss Beispiel B3 verwendet. Die Substratlösung wird ohne HCl-Zusatz verwendet. Der Umsatz ist vollständig (bestimmt mittels GC und $^1\text{H-NMR}$). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man quantitativ (S)-Ethyl-3-hydroxy-phenylpropionat mit einer Enantiomerenreinheit von 98.2% ee.

Beispiel D5: Hydrierung von Cyclohexyl-3-ketopropionsäureethylester



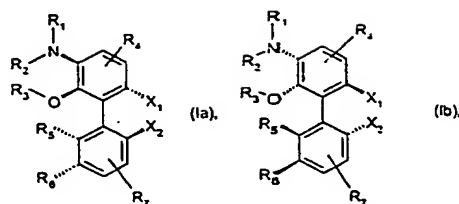
Es wird analog Beispiel D2 verfahren. Anstelle des Liganden (29) werden 10,3 mg (0,0133 mmol) des Diphosphins (31) gemäss Beispiel B3 verwendet. Die Substratlösung besteht aus 0,502 mg (2,53 mmol) Cyclohexyl-3-ketopropionsäureethylester, 60 ml 1N HCl und 5 ml Ethanol. Der Umsatz ist vollständig (bestimmt mittels GC und $^1\text{H-NMR}$). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man quantitativ (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-cyclohexylpropionat mit einer Enantiomerenreinheit von 96.4% ee.

Beispiel D6: Hydrierung von Acetylaceton

Es wird analog Beispiel D3 verfahren. Anstelle des Liganden (29) werden 10,3 mg (0,0133 mmol) des Diphosphins (31) gemäss Beispiel B3 verwendet. Der Umsatz beträgt >98% (bestimmt mittels GC und $^1\text{H-NMR}$). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man quantitativ (2R,4R)-Pentan-2,4-diol mit einer Enantiomerenreinheit von 99.4% ee (Verhältnis dl:meso; 98.5:1.5).

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel Ia oder Ib,



worin

X₁ und X₂ unabhängig voneinander Sekundärphosphino darstellen;

R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl oder C₇-C₁₁-Aralkyl bedeuten, oder

R₁ und R₂ zusammen C₄-C₈-Alkylen, 3-Oxa-pentyl-1,5-en, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂- oder -(CH₂)₂-N(C₁-C₄Alkyl)-(CH₂)₂- sind,

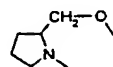
R₃ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl oder C₇-C₁₁-Aralkyl bedeuten, oder

R₁ die zuvor angegebene Bedeutung hat und R₂ und R₃ zusammen für C₂-C₈-Alkyliden, C₄-C₈-Cycloalkyliden, C₁-C₄-Alkylen, C₂-C₈-Alk-1,2-enyl, -C(O)- oder eine Gruppe der Formel



stehen, oder

R₁R₂N und R₃O zusammen die Gruppe der Formel



bedeuten, oder

R₁, R₃, oder R₁ und R₃ zusammen für eine Schutzgruppe stehen und R₂ die zuvor angegebenen Bedeutungen hat,

R₄ und R₇ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, F, Cl oder Trifluormethyl stehen,

R_5 Wasserstoff, R_4 oder die Gruppe R_3O- bedeutet, wobei Gruppen R_3O- in den beiden Ringen gleich oder verschieden sein können,

R_6 Wasserstoff, R_7 oder die Gruppe R_1R_2N- bedeutet, wobei Gruppen R_1R_2N- in den beiden Ringen gleich oder verschieden sein können,

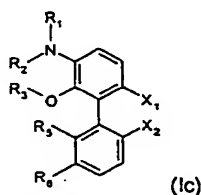
R_5 und R_6 zusammen für Trimethylen, Tetramethylen, oder $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ stehen, und

R_{11} C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl- C_1-C_4 -Alkyl, C_6-C_{10} -Aryl oder C_7-C_{11} -Aralkyl bedeutet,

wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_7 unsubstituiert sind oder mit C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, OH, F, Cl, Br, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Hydroxyalkyl, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-C_1-C_4$ -Alkyl, $-\text{SO}_3-C_1-C_4$ -Alkyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CONHC}_1-C_4$ -Alkyl, $-\text{CON}(\text{C}_1-C_4\text{-Alkyl})_2$, $-\text{SO}_3-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NHC}_1-C_4$ -Alkyl, $-\text{SO}_3-\text{N}(\text{C}_1-C_4\text{-Alkyl})_2$, $-\text{O}_2\text{C}-R_8$, $-\text{O}_3\text{S}-R_8$, $-\text{NH}-(\text{O})\text{C}-R_8$, $-\text{NH}-\text{O}_3\text{S}-R_8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_9$ oder $-\text{NR}_9R_{10}$ substituiert sind, worin R_8 Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl- C_1-C_4 -Alkyl, C_6-C_{10} -Aryl oder C_7-C_{11} -Aralkyl bedeutet, und R_9 und R_{10} unabhängig voneinander C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl oder R_9 und R_{10} zusammen Tetramethylen, Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-pentan oder $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_1-C_4\text{-Alkyl})-(\text{CH}_2)_2-$ darstellen.

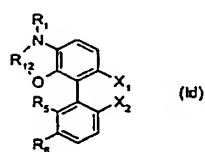
2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X_1 die Gruppe $-\text{P}(\text{R})_2$ und X_2 die Gruppe $-\text{P}(\text{R}')_2$ darstellt, worin die R und R' unabhängig voneinander für X_1/X_2 bildende Reste, zum Beispiel einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, der unsubstituiert oder substituiert ist mit Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Halogenalkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Halogenalkoxy, $-\text{CO}_2-C_1-C_6$ -Alkyl, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}$ oder $(\text{C}_1-C_{12}\text{-Alkyl})_3\text{Si}$,; oder worin die R und die R' je zusammen unsubstituiertes oder mit C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy substituiertes Tetramethylen oder Pentamethylen bedeuten.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel Ic entsprechen,

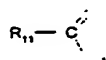


worin R_1 Wasserstoff ist oder die Bedeutung von R_2 hat, oder R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl darstellen, R_5 Wasserstoff oder eine Gruppe OR_3 , R_6 Wasserstoff oder eine Gruppe $-NR_1R_2$, oder R_5 und R_6 zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ sind, und X_1 und X_2 Sekundärphosphino bedeuten.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel Id entsprechen,

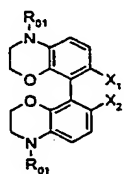


worin R_1 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, R_5 und R_6 für Wasserstoff stehen oder R_5 und R_6 zusammen die Gruppe $-NR_1-R_{12}-O-$ bedeuten, X_1 und X_2 Sekundärphosphino bedeuten, und R_{12} 1,2-Ethylen, 1,2-Ethylen, $-\text{C}(\text{O})-$ oder eine Gruppe der Formel

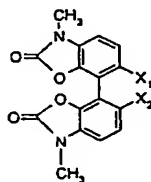


darstellt, worin R_{11} verzweigtes C_3 - C_8 -Alkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet.

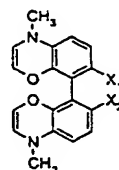
5. Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie den Formeln Ie, If, Ig, Ih und Ii entsprechen,



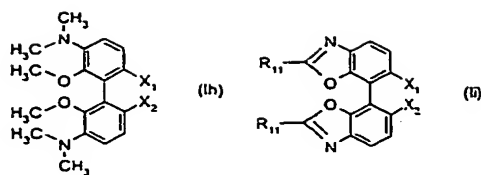
(Ie)



(If)

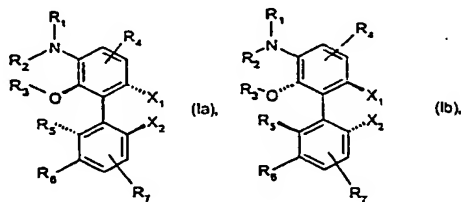


(Ig)



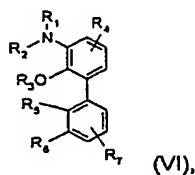
worin R_0 , Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_5 - C_6 -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, R_{11} für Phenyl oder t-Butyl steht, und X_1 und X_2 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln Ia und Ib,

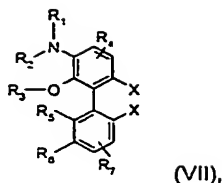


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X_1 und X_2 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, umfassend die Schritte:

a) Halogenierung einer Verbindung der Formel VI



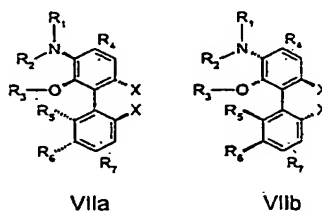
worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, oder R_1 eine abspaltbare Schutzgruppe bedeutet und R_2 Wasserstoff ist oder die zuvor angegebenen Bedeutungen hat, oder R_3 eine abspaltbare Schutzgruppe bedeuten, oder R_1 und R_3 eine abspaltbare Schutzgruppe bilden und R_2 Wasserstoff ist oder die zuvor angegebenen Bedeutungen hat, mit Chlor, Brom oder Iod zu einer Verbindung der Formel VII



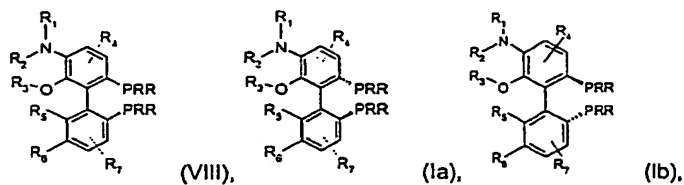
umsetzt, worin X für Chlor, Brom oder Iod steht,

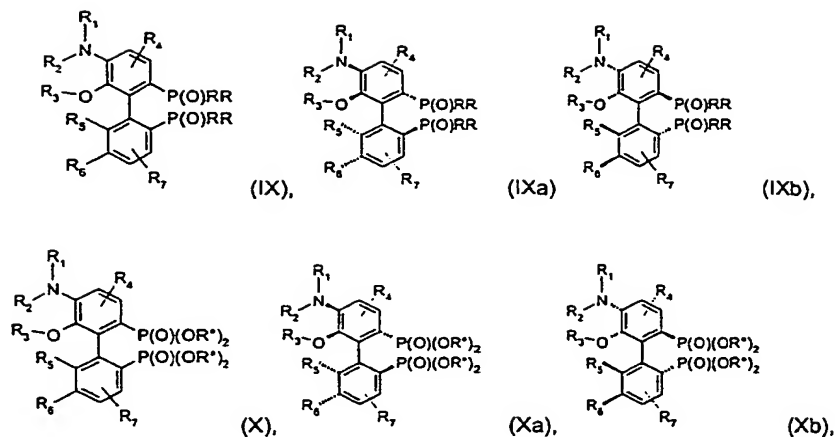
b) gegebenenfalls zur Einführung der Reste R_2 und R_3 ein Abspalten der Schutzgruppen zur Bildung von OH-funktionellen und NH-funktionellen Gruppen und Substitution der H-Atome in den OH-funktionellen und NH-funktionellen Gruppen mit einem Reagenz R_2-Y_2 , R_3-Y_2 oder $Y_2-R_{13}-Y_2$, worin Y_2 eine Abgangsgruppe bedeutet, und R_{13} für 1,2-Alkylen oder 1,2-Cycloalkylen steht, zur Herstellung von Verbindungen der Formel VII, und

gegebenfalls Trennung der Racemate der Formel VII in die Enantiomeren der Formeln VIIa und VIIb



c) Metallierung der Verbindungen der Formel VII, VIIa oder VIIb zum Beispiel mit einem Lithiumalkyl und anschliessend Umsetzung mit einem Halogenphosphin der Formel X_3-PRR (X_3 steht für Halogen) in Gegenwart von Lithiumalkyl zu Diphosphenen der Formeln VIII, Ia oder Ib, oder mit einem Halogenphosphinoxid der Formel $X_3-P(O)RR$ zu Diphosphinoxiden der Formel IX, IXa oder IXb, oder mit einem Phosphonat der Formel $X_3-P(O)(OR^*)_2$ zu Phosphonaten der Formel X, Xa oder Xb:





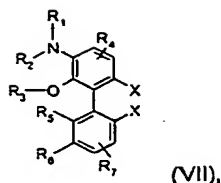
wobei R für X₁/X₂ bildende Reste, zum Beispiel einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellt, und R* für C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl steht,

d) falls von einer racemischen Verbindung der Formel VII ausgegangen wird, Oxidation der Phosphingruppen in Verbindungen der Formel VIII, VIIIa oder VIIIb mit einem Oxidationsmittel unter Bildung von Verbindungen der Formeln IX, IXa oder IXb,

e) Trennung der Racemate der Formel VIII in die Enantiomere Ia und Ib, oder Trennung der Racemate der Formel IX in die Enantiomeren der Formeln IXa und IXb, oder Trennung der Racemate der Formel X in die Enantiomere der Formeln Xa und Xb, und Ueberführen von Verbindungen der Formeln Xa und Xb mit R-Mg-X zu Phosphinoxiden der Formel IXa und IXb, und

f) Reduktion der Phosphinoxidgruppe in den Verbindungen der Formeln Xa und Xb zur Herstellung von Verbindungen der Formeln Ia und Ib.

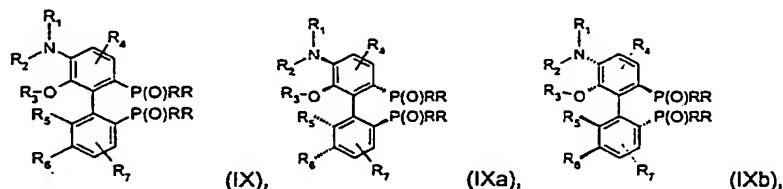
7. Verbindungen der Formel VII in Form der Racemate, Gemische von Diastereomeren, reine Diastereomere, oder Enantiomere in optisch angereicherter oder in optisch reiner Form,



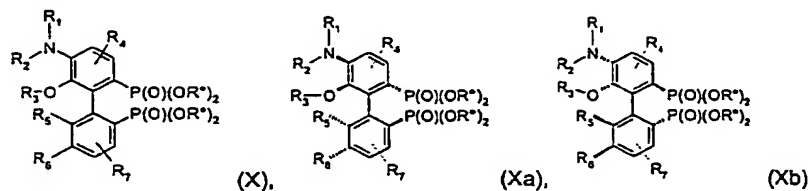
worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder

R_2 eine abspaltbare Schutzgruppe bedeutet oder R_2 und R_3 zusammen eine abspaltbare Schutzgruppe bilden und R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 beziehungsweise R_1 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und X für Chlor, Brom oder Iod steht.

8. Verbindungen der Formel IX (Racemate) und Verbindungen der Formeln IXa und IXb (Gemische von Diastereomeren, reine Diastereomere, oder Enantiomere in optisch angereicherter oder in optisch reiner Form),



und die Vorprodukte der Formel X (Racemate), Verbindungen der Formeln Xa und Xb (Gemische von Diastereomeren, reine Diastereomere, oder Enantiomere in optisch angereicherter oder in optisch reiner Form),

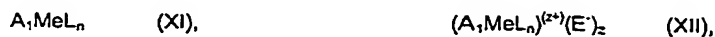


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , die für die Verbindungen der Formeln I und Ia angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen, R^* für C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl

steht, und R für X_1/X_2 bildende Reste, zum Beispiel einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellt.

9. Metallkomplexe von Metallen ausgewählt aus der Gruppe der TM8-Metalle mit Verbindungen der Formeln Ia und Ib gemäss Anspruch 1 als Liganden.

10. Metallkomplexe gemäss Anspruch 9, die den allgemeinen Formeln XI und XII entsprechen,



worin A_1 für eine Verbindung der Formeln Ia oder Ib gemäss Anspruch 1 steht,

L für gleiche oder verschiedene monodentate, anionische oder nicht-ionische Liganden steht, oder zwei L für gleiche oder verschiedene bidentate, anionische oder nicht-ionische Liganden steht;

n für 2, 3 oder 4 steht, wenn L einen monodentaten Liganden bedeutet, oder n für 1 oder 2 steht, wenn L einen bidentaten Liganden bedeutet;

z für 1, 2 oder 3 steht;

Me ein Metall ausgewählt aus der Gruppe Rh und Ir bedeutet; wobei das Metall die Oxidationsstufen 0, 1, 2, 3 oder 4 aufweist;

E^- das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure ist; und

die anionischen Liganden die Ladung der Oxidationsstufen 1, 2, 3 oder 4 des Metalls ausgleichen.

11. Metallkomplexe gemäss Anspruch 9, die den Formeln XIII und XIV entsprechen,



worin

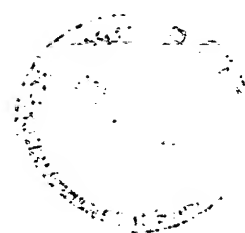
A_1 für eine Verbindung der Formeln Ia oder Ib gemäss Anspruch 1 steht;

Me_1 Rhodium oder Iridium bedeutet;

Y für zwei Olefine oder ein Dien steht;

Z Cl, Br oder I bedeutet; und

E_1^- das Anion einer Sauerstoffsäure oder Komplexsäure darstellt.



12. Verfahren zur Herstellung chiraler organischer Verbindungen durch asymmetrische Anlagerung von Wasserstoff, Borhydriden oder Silanen an eine Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatommehr-fachbindung in prochiralen organischen Verbindungen, oder die asymmetrische Addition von C-Nukleophilen, Alkoholen oder Aminen an Allylverbindungen in Gegenwart eines Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man die Anlagerung in Gegenwart katalytischer Mengen wenigstens eines Metallkomplexes gemäss Anspruch 9 durchführt.

13. Verwendung der Metallkomplexe gemäss Anspruch 9 als homogene Katalysatoren zur Herstellung chiraler organischer Verbindungen durch asymmetrische Anlagerung von Wasserstoff, Borhydriden oder Silanen an eine Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatommehr-fachbindung in prochiralen organischen Verbindungen, oder die asymmetrische Addition von C-Nukleophilen oder Aminen an Allylverbindungen.